

5 Międzynarodowa Konferencja 5th International Conference

**„Kompleksowa terapia dyskracji
plazmocytowych w 2016 roku”**

**“Complex treatment
of plasma cell dyscrasia in 2016”**

3 września 2016 r. | September 3th, 2016
Kraków, Hotel Pod Różą, ul. Floriańska 14 | Cracow, Pod Różą Hotel, Floriańska St. 14





15.00–15.10 **dr Artur Jurczyszyn, prof. Aleksander B. Skotnicki**,
Katedra i Klinika Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Odczyn opadania krwinek czerwonych (OB) – odkrycie polskiego lekarza Edmunda Biernackiego w 150-lecie urodzin

15.10–15.15 **Krzysztof Łanda**, Podsekretarz Stanu w Ministerstwie Zdrowia
Przywitanie uczestników konferencji

15.15–15.45 **prof. Heinz Ludwig**,
Wilhelminen Cancer Research Institute c/o 1st Department of Medicine Center for
Oncology, Haematology and Palliative Care Wilhelminenspital, Wiedeń, Austria
Supportive care and maintenance therapy of multiple myeloma in 2016

16.00–16.30 **prof. David Vesole**,
John Theurer Cancer Center, Hackensack University Medical Center, NY, USA
Therapy of new diagnosed multiple myeloma in 2016

16.45–17.15 **prof. Jo Caers**,
Department of Hematology, University Hospital of Liège, Liège, Belgium
Managing and therapy of relapsing/refractory multiple myeloma in 2016
(przerwa kawowa do 17.45)

17.45–18.00 **prof. Jorge J. Castillo**,
Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA
How I treat Waldenström's Macroglobulinemia in 2016

18.15–18.45 **prof. Saad Usmani**,
Department of Hematologic Oncology, Blood Disorders and Bone Marrow Transplantation,
Levine Cancer Institute, Carolinas Health Care System, Charlotte, NC, USA
Managing and therapy of amyloidosis and POEMS syndrome in 2016

19.30–21.30 Zwiedzanie Galerii Sztuki Polskiej XIX wieku w Sukiennicach

Prowadzenie: **prof. A.B. Skotnicki**, Kraków

Udział w Konferencji jest BEZPŁATNY

Organizatorzy: Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, Klinika Hematologii Szpitala
Uniwersyteckiego w Krakowie

Sponsorzy: Alvogen Poland Sp. z o.o., Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., Janssen-Cilag Sp. z o.o.,
Celgene Sp. z o.o., Baxalta Poland Sp. z o.o., Takeda Polska Sp. z o.o., CSL Behring Sp. z o.o.,
Biokom Baka Olszewski Sp. j., Sanofi-Aventis Sp. z o.o.



15.00–15.10 **dr Artur Jurczynszyn, prof. Aleksander B. Skotnicki**,
Department of Hematology, Jagiellonian University Medical College, Cracow
*Biernacki's reaction (ESR, in Polish: OB) – Polish physician Edmund Biernacki's discover in the
150th birth anniversary*

15.10–15.15 **Krzysztof Łanda**, Undersecretary of State at the Ministry of Health of RP
Opening of the Conference

15.15–15.45 **prof. Heinz Ludwig**,
Wilhelminen Cancer Research Institute c/o 1st Department of Medicine Center for Onco-
logy, Haematology and Palliative Care Wilhelminenspital, Vienna, Austria
Supportive care and maintenance therapy of multiple myeloma in 2016

16.00–16.30 **prof. David Vesole**,
John Theurer Cancer Center, Hackensack University Medical Center, NY, USA
Therapy of new diagnosed multiple myeloma in 2016

16.45–17.15 **prof. Jo Caers**,
Department of Hematology, University Hospital of Liège, Liège, Belgium
Managing and therapy of relapsing/refractory multiple myeloma in 2016

(Coffee Break until 17.45)

17.45–18.00 **prof. Jorge J. Castillo**, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical
School, Boston, USA
How I treat Waldenström's Macroglobulinemia in 2016

18.15–18.45 **prof. Saad Usmani**, Department of Hematologic Oncology, Blood Disor-
ders and Bone Marrow Transplantation, Levine Cancer Institute, Carolinas Health Care
System, Charlotte, NC, USA
Managing and therapy of amyloidosis and POEMS syndrome in 2016

19.30–21.30 Tour of The Gallery of 19th-Century Polish Art, The Sukiennice (The Cloth Hall)

Chairman: **prof. A.B. Skotnicki**, Kraków

Participation in the Conference is FREE OF CHARGE

Organizers: The Myeloma Treatment Foundation, Department of Hematology of
the Cracow University Hospital

Sponsors: Alvogen Poland Sp. z o.o., Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., Janssen-Cilag Sp. z o.o.,
Celgene Sp. z o.o., Baxalta Poland Sp. z o.o., Takeda Polska Sp. z o.o., CSL Behring Sp. z o.o.,
Biokom Baka Olszewski Sp. j., Sanofi-Aventis Sp. z o.o.



V Międzynarodowa Konferencja **„Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2016 roku”** jest wyjątkowym spotkaniem naukowym organizowanym w Krakowie przez Fundację Centrum Leczenia Szpiczaka oraz Katedrę Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Program konferencji dotyczy interdyscyplinarnej i wielospecjalistycznej opieki nad chorymi na szpiczaka plazmocytozowego, chorobę Waldenströma oraz amyloidozę.

Kompleksowa terapia stwarza pacjentom szansę wysokiej skuteczności leczenia i poprawy jakości życia w dobrym komforcie. W 2015 roku zarejestrowano na świecie 4 nowoczesne specyfiki w terapii szpiczaka. Obecnie dzięki nowym lekom jest możliwa optymalizacja leczenia oraz znaczne przedłużenie życia.

W tym roku zaproszenie do Małopolski przyjęli znani eksperci z Austrii, Belgii i Stanów Zjednoczonych, co dowodzi braku granic dla medycyny oraz wzajemnej stymulacji intelektualnej ponad różnicami kulturowymi i narodowościowymi. Cieszymy się, że możemy gościć wybitnych naukowców w Krakowie, miejscu najstarszego polskiego ośrodka hematologicznego oraz najstarszego uniwersytetu, który niedawno obchodził jubileusz 650-lecia istnienia. W tym roku mija 150. rocznica powstania Towarzystwa Lekarskiego Krakowskiego, jak również 150. rocznica urodzin wybitnego polskiego lekarza i naukowca Edmunda Biernackiego, który w 1897 roku opublikował jako pierwszy na świecie oryginalne obserwacje nad znaczeniem diagnostycznym wartości opadania erytrocytów w różnych stanach chorobowych. Test ten (*erythrocyte sedimentation rate*, odczyn Biernackiego) jest nieswoistym badaniem laboratoryjnym stosowanym do dzisiaj w praktyce klinicznej i mającym specjalne znaczenie u chorych na szpiczaka. Obie te równie ważne rocznice podnoszą rangę naszego spotkania.

Mamy nadzieję, że liczni goście będą mogli zasmakować w pięknie historycznej stolicy Polski oraz zwiedzić miejsce wyjątkowe, jakim jest Galeria Narodowa w Sukiennicach.

Dziękujemy firmom: Alvogen Poland Sp. z o.o., Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., Janssen-Cilag Sp. z o.o., Celgene Sp. z o.o., Baxalta Poland Sp. z o.o., Takeda Polska Sp. z o.o. oraz CSL Behring Sp. z o.o., Biokom Baka Olszewski Sp. j. i Sanofi-Aventis Sp. z o.o. za pomoc w zorganizowaniu naszej międzynarodowej konferencji. Mamy nadzieję, iż to spotkanie przyczyni się do rozwoju nowoczesnego leczenia dyskrazji plazmocytowych w Polsce. Wysoki Patronat nad naszą konferencją wybitnych postaci: Metropolity Krakowskiego Kardynała Stanisława Dziwisza, Rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego prof. Wojciecha Nowaka, Wojewody Małopolskiego Józefa Pilcha, Marszałka Województwa Małopolskiego Jacka Krupy, Prezydenta Miasta Krakowa prof. Jacka Majchrowskiego, Prezesa Okręgowej Izby Lekarskiej w Krakowie prof. Andrzeja Matyi oraz Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Hematologii prof. Dariusza Wołowca daje nam, lekarzom, poczucie, iż nie jesteśmy sami w codziennej walce o zdrowie i życie powierzonych naszej opiece pacjentów.

Obecność w Krakowie Podsekretarza Stanu Pana dra Krzysztofa Łandy z Ministerstwa Zdrowia RP pozwala mieć nadzieję na dalszą optymalizację opieki nad chorymi na dyskrazje plazmocytowe i wspólne działanie dla dobra pacjentów w Polsce.

Dr med. Artur Jurczyszyn
Prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki

The 5th International Conference **“Complex treatment of plasma cell dyscrasia in 2016”** is a unique scientific meeting organized in Cracow by The Myeloma Treatment Center Fund and the Department of Hematology, Jagiellonian University. Program of the Conference focuses on interdisciplinary and multimodal therapy of patients with multiple myeloma, Waldenström's disease and amyloidosis.

Complex treatment raises chances for better therapeutic outcomes and quality of life improvement. Four modern anti-myeloma therapies have been authorized worldwide in 2015. The availability of novel drugs resulted in optimization of treatment and marked improvement of survivals.

This year, invitation to Małopolska has been accepted by outstanding specialists from Austria, Belgium and United States, which confirms that medicine knows no borders and that mutual intellectual and professional stimulation is above any cultural or national differences. We are delighted to host such widely recognized researchers in Cracow, the location of the oldest hematological center in Poland and the oldest University which quite recently celebrated its 650th anniversary. This year marks the 150th Jubilee of the Cracow Medical Society, as well as the 150th birth anniversary of an outstanding Polish physician and researcher Edmund Biernacki, who as the first one published original observations on the diagnostic value of erythrocyte sedimentation rate in various pathological conditions in 1897. This non-specific laboratory test is still used in clinical practice and is particularly important in the case of multiple myeloma patients. These two equally important anniversaries also raise the significance of our meeting.

We hope that our numerous Guests will have an opportunity to enjoy the beauty of the historical capital of Poland and to visit a unique site, the Cloth Hall National Gallery.

We would like to thank Alvogen Poland Sp. z o.o., Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., Janssen-Cilag Sp. z o.o., Celgene Sp. z o.o., Baxalta Poland Sp. z o.o., Takeda Polska Sp. z o.o., CSL Behring Sp. z o.o., Biokom Baka Olszewski Sp. j. and Sanofi-Aventis Sp. z o.o. for supporting us in organization of this International Conference. We hope that this meeting will contribute to the development of modern treatment of plasma cell dyscrasia in Poland. Honorary Patronage from distinguished persons: Archbishop of Cracow, Cardinal Stanisław Dziwisz, Rector of the Jagiellonian University, prof. Wojciech Nowak, Governor of Małopolska Province Józef Pilch, Marshal of Małopolska Region, Jacek Krupa, President of Cracow, prof. Jacek Majchrowski, President of Regional Medical Chamber in Cracow, prof. Andrzej Matyja, and National Consultant in the Field of Hematology, prof. Dariusz Wołowicz, gives us, physicians, the feeling that we are not alone during our everyday struggle for health and life of our patients.

Presence of Dr. Krzysztof Łanda, Undersecretary of State at the Ministry of Health of Republic of Poland raises hopes for further optimization of care offered to individuals with plasma cell dyscrasia, and for undertaking joint activities towards the welfare of Polish patients.

*Artur Jurczyszyn, M.D., Ph.D.
Prof. Aleksander B. Skotnicki, M.D., Ph.D.*



W tym roku przypada okrągła rocznica 150-lecia urodzin polskiego lekarza Edmunda Faustyna Biernackiego, który przyszedł na świat 19 grudnia 1866 roku w Opocznie, zmarł zaś w wieku zaledwie 45 lat 29 grudnia 1911 roku we Lwowie. Profesor Edmund Biernacki był czołowym przedstawicielem tzw. polskiej szkoły filozofii medycyny.

Studiował medycynę na Uniwersytecie Warszawskim, gdzie w 1889 roku uzyskał dyplom. W 1902 roku przeprowadził się do Lwowa, gdzie w 1908 roku został profesorem nadzwyczajnym Uniwersytetu Lwowskiego. Edmund Biernacki wydał pierwszy polski podręcznik hematologii, zatytułowany *Zarys patologii krwi* (1906), a także publikacje z zakresu filozofii medycyny: *Istota i granice wiedzy lekarskiej* (1899) i *Co to jest choroba* (1905). Jest ponadto autorem 98 prac naukowych wydanych po polsku, niemiecku i rosyjsku.

Profesor Biernacki jako pierwszy zaobserwował związek między prędkością opadania krwinek w osoczu a ogólnym stanem organizmu (objaw sedymentacji krwinek czerwonych). Swoje odkrycie opublikował w 1897 roku. Test na opad krwi, zwany odczynem Biernackiego (OB), jest jednym z najstarszych badań laboratoryjnych nadal używanych. Wartości powyżej normy mogą wskazywać na stan zapalny, ewentualnie proces nowotworowy lub inne zaburzenia czynności organizmu – w takiej sytuacji niezbędna jest dalsza diagnostyka. Najwyższy, 3-cyfrowy wynik OB występuje u chorych na szpiczaka plazmocytozy, u których jest również zauważalna charakterystyczna, mała amplituda wyników, np. 150/140 odpowiednio po godzinie i dwóch.

Niestety fakty dotyczące odkrycia Biernackiego przez długi czas były nieznane w piśmienictwie anglojęzycznym. W 150. rocznicę urodzin Edmunda Biernackiego warto przypomnieć jego osiągnięcia zarówno jako internisty, naukowca eksperymentatora, filozofa medycyny, jak i twórcy metody oznaczania sedymentacji krwinek czerwonych. Grób profesora Edmunda Biernackiego znajduje się na Cmentarzu Łyczakowskim we Lwowie i obecnie trwają prace nad odnowieniem grobowca z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Hemoreologii i Mikrokrążenia.

Kraków, lipiec 2016 roku

Dr med. Artur Jurczyszyn

Prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki

This year marks a round, 150th birth anniversary of Polish physician, Edmund Faustyn Biernacki, who was born in Opoczno on December 19th, 1866 and died prematurely in Lviv on December 29th, 1911 at the age of only 45 years. Professor Edmund Biernacki was a leading representative of the so-called Polish school in the philosophy of medicine.

Edmund Biernacki studied medicine at the University of Warsaw, where he graduated in 1889. In 1902, he moved to Lviv to be appointed associate professor at the Lviv University in 1908. He published the first Polish textbook of hematology, entitled *Zarys patologii krwi* [An outline of blood pathology] (1906), as well as two papers on the philosophy of medicine: *Istota i granice wiedzy lekarskiej* [The essence and boarders of medical knowledge] (1899) and *Co to jest choroba* [What is disease] (1905). Moreover, he authored 98 research papers published in Polish, German and Russian.

Professor Biernacki was the first one to note an association between erythrocyte sedimentation rate and general condition of the organism (erythrocyte sedimentation sign). He published his findings in 1897. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), also referred to as Biernacki's reaction (in Polish: *odczyn Biernackiego*, OB), is one of the oldest laboratory tests that are still in use. Its abnormally high values are suggestive of inflammation, but may also point to presence of a neoplastic process or other functional disorder, and as such require further evaluation. The highest, three-digit erythrocyte sedimentation rates are observed in multiple myeloma patients who are also characterized by a low amplitude of the ESR, e.g. 150/140 after one and two hours, respectively.

Unfortunately, Biernacki's discovery had long remained unknown to English-speaking readers. The 150th birth anniversary of Edmund Biernacki is a good opportunity to remind his achievements as a specialist in internal medicine, researcher and experimenter, philosopher of medicine, and author of erythrocyte sedimentation rate test. Edmund Biernacki was buried at the Łyczakowski Cemetery at Lviv, and his tomb is currently under renovation on the initiative of Polish Society of Hemorrhheology and Microcirculation.

Cracow, July 2016

Artur Jurczyszyn, M.D., Ph.D.

Prof. Aleksander B. Skotnicki, M.D., Ph.D.

Honorowy Patronat
Arcybiskup Metropolita Krakowski
Kardynał **Stanisław Dziwisz**



Stanisław Kardynał Dziwisz
Arcybiskup Metropolita Krakowski

Kraków, 6 kwietnia 2016 r.

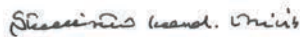
Szanowny Panie Prezesie,

Obejmuję honorowym patronatem V Jubileuszową Międzynarodową Konferencję pt. „Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2016 roku”.

Dziękuję Organizatorów z faktu, że organizowana Konferencja na stałe wpisała się w kalendarz wydarzeń naukowych w Krakowie i gromadzi wybitnych specjalistów w dziedzinie dyskrazji plazmocytowych.

Dziękuję za zaangażowanie i wsparcie w organizacji Światowych Dni Młodzieży w Krakowie.

Serdecznie pozdrawiam i życzę Bożego błogosławieństwa w przygotowaniach i przebiegu Konferencji.



Stanisław kard. Dziwisz
Metropolita Krakowski

Szanowny Pan Prezes
Dr n. med. Artur Jurczyszyn
Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka
ul. Ignacego Łukaszczyka 1
31 - 429 Kraków

Honorowy Patronat
Rektor Uniwersytetu Jagiellońskiego
Prof. dr hab. med. **Wojciech Nowak**



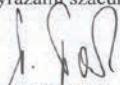
Kraków, 12 kwietnia 2016 r.
11.067.63.2016

Szanowny Pan
dr n. med. Artur Jurczyszyn
Prezes Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka

Szanowny Panie Prezesie,

wyrażam zgodę na objęcie *Honorowym Patronatem Rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego* Jubileuszowej V Międzynarodowej Konferencji pt. "Kompleksowa terapia dyskracji plazmocytowych w 2016 r.", która odbędzie się w dniu 3 września 2016 r. w Krakowie.

Z wyrazami szacunku



Prof. dr hab. med. Wojciech Nowak

Honorowy Patronat
Wojewoda Małopolski
Józef Pilch



WOJEWODA MAŁOPOLSKI

OBEJMUJĘ
HONOROWY PATRONAT
NAD
JUBILEUSZOWĄ V MIĘDZYNARODOWĄ KONFERENCJĄ
„KOMPLEKSOWA TERAPIA DYSKRAZJI
PLAZMOCYTOWYCH W 2016 R.
(3 września 2016 r., Kraków)

ORGANIZOWANĄ PRZECZ
FUNDACJĘ CENTRUM LECZENIA SZPICZAKA

WOJEWODA MAŁOPOLSKI



JÓZEF PILCH

Kraków, 17 maja 2016 r.

Organizatorzy przedsięwzięcia zobowiązani są do umieszczenia logo Wojewody Małopolskiego w materiałach informacyjnych oraz przesłania relacji fotograficznej z realizacji przedsięwzięcia.

Dodatkowe informacje można uzyskać w biurze prasowym
(tel.: 12 392 11 14, e-mail: patronaty@muw.pl).

Honorowy Patronat
Marszałek Województwa Małopolskiego
Jacek Krupa



URZĄD MARSZAŁKOWSKI
WOJEWÓDZTWA MAŁOPOLSKIEGO

Kraków, 7 kwietnia 2016 r.
KZ-1.004.266.2016

Szanowny Pan
dr n. med. Artur Jurczyszyn
Prezes
Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka

Szanowny Panie Prezesie,

serdecznie dziękuję za propozycję objęcia honorowym patronatem Marszałka Województwa Małopolskiego Jubileuszowej V Międzynarodowej Konferencji „Kompleksowa terapia dyskracji plazmocytowych w 2016 roku”, organizowanej przez Fundację Centrum Leczenia Szpiczaka w Krakowie.

Mam przyjemność poinformować, że Pan Marszałek przyjmuje przedstawioną propozycję i deklaruje udzielenie honorowego patronatu przygotowywanej inicjatywie. Pomysłodawcom i organizatorom życzę powodzenia w realizacji wszystkich zaplanowanych działań związanych z przygotowaniem i przeprowadzeniem tego przedsięwzięcia. Uczestnikom życzę owocnych obrad, a zagranicznym Gościom - wybitnym Ekspertom, przyjemnego pobytu w Krakowie i miłych wspomnień z Małopolski.

Uprzejmie proszę o zamieszczenie w przygotowywanych materiałach (zaproszeniach, folderach informacyjnych, ulotkach, plakatach itp.):

1. tekstu: „Patronat Honorowy: Jacek Krupa - Marszałek Województwa Małopolskiego”,
2. nowego logotypu województwa, dostępnego na stronie internetowej Urzędu Marszałkowskiego Województwa Małopolskiego www.malopolskie.pl.

Przed terminem rozpoczęcia inicjatywy bardzo proszę o przesłanie wersji elektronicznej ww. materiałów do akceptacji na adres: patronaty@malopolska.mw.gov.pl.

Z poważaniem

Dyrektor
Kancelarii Marszałka
Włodzisław Kochan
Włodzisław Kochan

ul. Basztowa 22
31-156 Kraków
adres do korespondencji: ul. Raclawicka 56, 30-017 Kraków



* Publikacja współfinansowana przez PZChP S.A. Zmniejszony Nominat Zmniejszony (PZChP) - wydawca: Krajowa Agencja Rozwoju Regionalnego, ul. Jagiellońska 10, 00-901 Warszawa

Honorowy Patronat
Prezydent Miasta Krakowa
Prof. dr hab. **Jacek Majchrowski**



PREZYDENT MIASTA KRAKOWA
JACEK MAJCHROWSKI

KP-03.0054.204.2016

Pan
dr n. med. Artur Jurczyszyn
Prezes
Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka

Niech honorowy Panie Prezie!

Odpowiadając na prośbę Pana Prezesa, uprzejmie informuję, iż tradycyjnie z przyjemnością obejmę honorowym patronatem Jubileuszową V Międzynarodową Konferencję pt. „Kompleksowa terapia dyskrazji plazmocytowych w 2016 roku”.

Z zainteresowaniem przyjąłem informację o jubileuszowej edycji wydarzenia. Cieszę się, że konferencja na stałe już wpisała się w kalendarz imprez naukowych w naszym mieście. Rad jestem, że do Krakowa ponownie przybędą wybitni przedstawiciele świata medycyny, którzy podejmą tak istotne zagadnienia. Mam nadzieję, że zaplanowane wykłady i debaty upłyną w pogodnej atmosferze i przyniosą wymierne efekty.

Na ręce Pana Prezesa składam serdeczne życzenia pomyślności dla wszystkich osób zaangażowanych w przygotowania do przedsięwzięcia.

Kraków, kwiecień 2016 r.



Honorowy Patronat
Prezes Okręgowej Rady Lekarskiej w Krakowie
Prof. dr hab. med. **Andrzej Matyja**



Okręgowa Rada Lekarska w Krakowie

ul. Krupnicza 11 a, 31-123 Kraków
tel. 12 619 17 20 • fax 12 619 17 30 • e-mail: biuro@oilkrakow.org.pl



Kraków, dnia 15 czerwca 2016 roku

L.dz.OIL-III/77/2016

Pan
Dr med. Artur Jurczyszyn
Prezes
Fundacji Centrum Leczenia Szpica

Szanowny Panie Doktorze!

bardzo dziękuję za zaproszenie do objęcia honorowym patronatem V Międzynarodowej Konferencji pt. „Kompleksowa terapia dyskracji plazmocytowych w 2016 roku”.

Z zaszczytem przyjmuję tę propozycję.

Gratulując jednocześnie Panu Doktorowi organizacji piątej już międzynarodowej Konferencji w Krakowie. Jak widać w programie, przedsięwzięcie to na stałe zagościło w terminarzach wysokiej klasy specjalistów.

Życzę wszystkim Państwu, zaproszonym gościom, uczestnikom oraz organizatorom udanych, owocnych obrad.

Z wyrazami szacunku

Prezes
Okręgowej Rady Lekarskiej
w Krakowie
A. Matyja
Prof. dr hab. med. Andrzej Matyja

Honorowy Patronat
Konsultant krajowy w dziedzinie hematologii
Prof. dr hab. **Dariusz Wołowicz**

Konsultant krajowy w dziedzinie hematologii
Prof. dr hab. Dariusz Wołowicz
Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich
ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław
Tel. 71.784.25.76, fax: 71.327.09.63

Wrocław, dnia 21.4.2016

Pan
Dr Artur Jurczyszyn
Prezes Fundacji Centrum Leczenia Szpizaka
ul. Ignacego Łukasiewicza 1
31-429 Kraków

Honorowy Panie Prezisie,

Pragnę serdecznie Panu podziękować za zaproszenie do udziału w V Międzynarodowej Konferencji pt. „Kompleksowa terapia dyskracji plazmocytowych w 2016 roku”. Gratulując Panu tej cennej inicjatywy naukowej, propagującej wiedzę na temat szpiczaka mnogiego i integrującej środowiska lekarskie i pacjenckie, z dużą przyjemnością podejmuję się objęcia patronatem honorowym tej konferencji.

z pozdrowieniami

Konsultant krajowy w dziedzinie hematologii
Dariusz Wołowicz
Prof. dr hab. n. med. **DARIUSZ WOŁOWICZ**



I wish all the best for the V International Conference on plasma cell dyscrasias.

I don't really know what to say to prospective attendees, but I could say that Professor Vesole is a well-known and experienced hematologist concerning chemotherapy and stem cell transplant of patients with multiple myeloma. Professor Ludwig is very well known, especially in Europe, and will give an excellent talk on supportive care and maintenance therapy of multiple myeloma. He, too, is very well known and is an excellent speaker. He is well worth listening to. Dr. Castillo is the young associate of Dr. Steven Treon and has a lot of experience with treatment of Waldenström's Macroglobulinemia. I am sure that he will give an excellent presentation. Dr. Usmani is a very accomplished young physician in the field of multiple myeloma. He speaks well and is very knowledgeable about the subject. I do not know Dr. Caers, but I am sure that he is very experienced in managing relapsed/refractory multiple myeloma.

Sincerely
Robert KYLE, M.D.

Consultant | Division of Hematology | College of Medicine | Mayo Distinguished Clinician |
Mayo Clinic | 200 First Street SW | Rochester, MN 55905 | mayoclinic.org | Hematology
Call Center 507-284-5096



Dr med. Artur Jurczyszyn

Od 1996 roku pracownik kliniczny Oddziału Klinicznego Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie i od 2014 roku adiunkt w Katedrze Hematologii UJ CM. Specjalista II stopnia z zakresu chorób wewnętrznych oraz w dziedzinie hematologii. Członek Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), Towarzystwa Lekarskiego Krakowskiego (TLK), Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG), Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (EHA) i Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH). Od 11 lat aktywnie działa w Polskiej Grupie Szpiczakowej PTHiT, obecnie jest członkiem zarządu. Współzałożyciel i prezes działającej od 2008 roku Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka w Krakowie (organizacja pożytku publicznego).

Główny badacz w wielu międzynarodowych wieloośrodkowych próbach klinicznych (Castor, Arrow, Stratus, Clarion, Optimism, Endeavor, Tabalumab) mających na celu poprawę wyników leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Autor 107 pełnotekstowych prac naukowych (łącznie IF 160), kilkudziesięciu doniesień zjazdowych oraz pięciu monografii książkowych z zakresu klinicznej hematologii. W 2015 roku wyróżniony złotym medalem 650-lecia Uniwersytetu Jagiellońskiego za pracę lekarską i naukową.

Uznany w świecie autorytet w dziedzinie diagnostyki oraz leczenia szpiczaka plazmocytoowego, zainteresowany nowymi sposobami terapii zmierzającymi do całkowitego pokonania choroby.



Prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki

Uczeń i następca profesora Juliana Aleksandrowicza. Od 1972 r. pracownik naukowy i kliniczny Akademii Medycznej w Krakowie, a następnie Wydziału Lekarskiego UJ. Profesor zwyczajny UJ, specjalista II stopnia z zakresu chorób wewnętrznych oraz hematologii i transplantologii klinicznej. Od 1993 r. kierownik Katedry Hematologii Collegium Medicum oraz ordynator Kliniki Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Głęboko zaangażowany w rozwój Kliniki, nadał jej nowoczesny kształt i wysoki poziom diagnostyczno-terapeutyczny. Stworzył w Krakowie Ośrodek Transplantacji Szpiku, spełniający europejskie standardy, o nowoczesnym wyposażeniu diagnostycznym (do 2013 r. wykonano w nim przeszło 800 transplantacji auto- i alogenicznym u chorych z proliferacyjnymi chorobami szpiku lub jego aplazją). Odbił liczne staże i stypendia zagraniczne, prowadził wykłady na zaproszenie wielu zagranicznych uczelni.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, Towarzystwa Lekarskiego Krakowskiego, Polskiego Towarzystwa Immunologicznego, Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (EHA) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH).

Współzałożyciel i prezes działającej od 1993 r. Fundacji Profilaktyki i Leczenia Chorób Krwi im. prof. Juliana Aleksandrowicza, wiceprezes Stowarzyszenia Wspierania Onkologii „Unicorn” i Fundacji dla Wydziału Lekarskiego CM UJ. W latach 1999–2002 prodziekan Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego. Konsultant regionalny, a potem wojewódzki ds. hematologii i transfuzjologii. Główny badacz w ponad 50 wieloośrodkowych próbach klinicznych krajowych i międzynarodowych, mających na celu poprawę wyników leczenia chorych na ostre i przewlekłe białaczki, chłoniaki złośliwe oraz szpiczaka mnogiego. Autor 324 publikacji naukowych, 328 doniesień zjazdowych oraz 13 monografii z zakresu doświadczalnej i klinicznej immunologii oraz hematologii.

Ceniony wykładowca na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, prowadzi również zajęcia ze studentami Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców CM UJ.



Heinz Ludwig, Prof. Dr.

Professor Ludwig is president of Wilhelminen Cancer Research Institute at the department of medicine I in the Wilhelminenhospital in Vienna. His major research interest lies in the evaluation of new therapeutic agents or treatment concepts in various cancers, particularly in multiple myeloma. A further major research area concerns the pathophysiology and treatment of anemia of cancer.

Professor Ludwig has significantly contributed to the scientific knowledge base by actively publishing the results of his research, which often has been conducted in cooperation with other groups. He also served as a successful organizer of a series of international congresses and meetings.

Professor Ludwig was president of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and is the founder of the ESMO Foundation. Professor Ludwig presently serves as president of the Austrian Forum Against Cancer and of the Fellingner Cancer Research organization, and is board member of the International Myeloma Foundation and is member of editorial boards of several international scientific journals.

Professor Ludwig's professional life is devoted to improving the quality of cancer care by promoting medical training and research, empowering patients, improving patient information, and alerting society to patients' needs. He has received various scientific awards and has been honored with the Robert A. Kyle Lifetime Achievement Award and the Golden Medal for Science from the Republic of Austria.

Supportive care of multiple myeloma in 2016

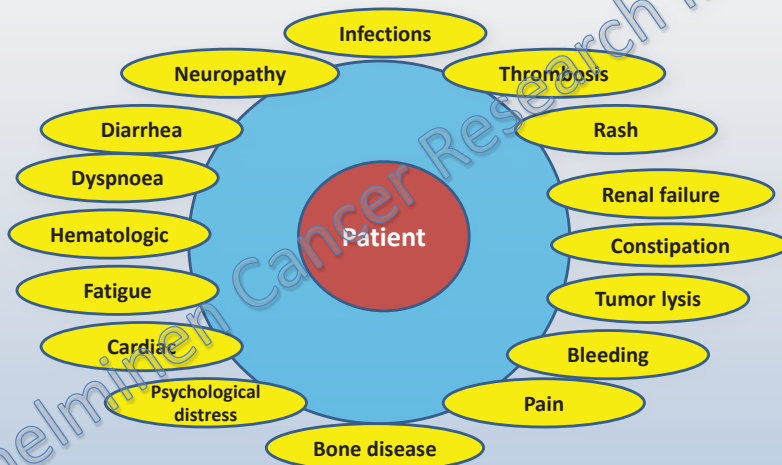
plus

Maintenance therapy

Prof. Heinz Ludwig
Wilhelminen Cancer Research Institute
Wilhelminenspital, Vienna, Austria

Heinz Ludwig® 2016

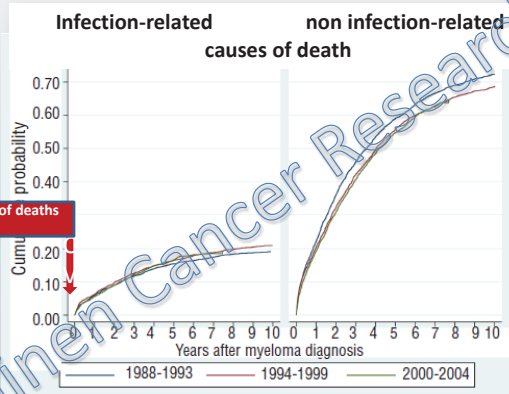
Adverse events in multiple myeloma



Heinz Ludwig® 2016

Cumulative incidence of infection- and non infection-related deaths

Follow up of 9253 Swedish multiple myeloma patients



Infections accounted for 22% of deaths <2 months

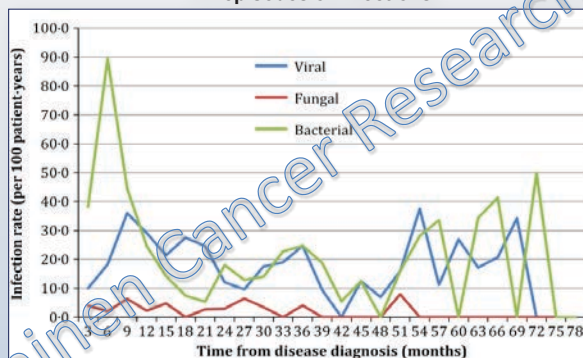
Infections accounted for 22% of deaths within 2 months after diagnosis
and for 22% of deaths during the follow up period

Heinz Ludwig© 2016

¹ Blickmark C et al., Hematologica 2014,

Kinetics of bacterial, viral and fungal infections

199 patients followed for
771 episodes of infections



Independent risk factors

- Hd Melphalan
- Iv Cyclophosphamid
- Combination chemotherapy
- Cumulative dose of glucocorticosteroids

Heinz Ludwig© 2016

Teh BW et al., Br J Haematol 2015

Risk factors for infections in MM

Patient-related

- Age
- Multimorbidity
- Immobilization

Disease-related

- Active disease
- Immunosuppression
- Renal impairment
- Relapsed disease
- Hypoventilation (e.g. compression fractures)

Treatment-related

- Corticosteroids
- Chemotherapy
- Immunomodulatory drugs (IMiDs)
- Proteasome inhibitors
- Auto and allogeneic transplantation
- Bisphosphonates

Heinz Ludwig® 2016

Prevention of infections in multiple myeloma

Vaccination¹

- Influenza A and B, H1N1
- Haemophilus influenza
- Pneumococci
- Varicella zoster
- Hepatitis A & B

Prophylactic therapy

- Antibacterial
- Antiviral
- Antifungal

- Vaccination of relatives and care givers
- Ideally, patients should be vaccinated already during MGUS phase
- Be aware of poor response to vaccination
- Re-vaccinate in case of insufficient response
- **Avoid live vaccines: Yellow fever, BCG, Typhoid fever, MMR**

Heinz Ludwig® 2016

1 Anaissie E et al., IMW Paris 2011, Nucci M et al., Clin. Inf. Dis. 2009

When to use antibiotic prophylaxis?

- Elderly Patients
- Patients with frequent episodes of infections
- Particularly if risk for febrile neutropenia is high
- Limit prophylaxis to episodes of poorly controlled myeloma
- Fluroquinolone, TMP-SMX, Amoxicillin
- Consider Metronidazole if relapsing Clostridia infections
- In case of suspected bacterial infection and active disease:
 - Act promptly, start antibiotic treatment and diagnostic tests

Heinz Ludwig© 2016

Cytomegalovirus infection and reactivation

Symptoms: Fever, night sweats, fatigue, loss of appetite,
lymphadenopathy, soar throat

Lung: Pneumonia

GI-tract: Diarrhea, unspecific abdominal pain

BM suppression

Eye CMV retinitis



Of 104 patients with myeloma treated with ASCT

- 63.5% had CMV antibodies
- 48.5% of those had transient viremia
- 53.1% of those had febrile episodes
- invasive CMV disease was diagnosed in 1 patient

Heinz Ludwig© 2016

Kim J Biol Bone Marrow Transpl 2012

Prophylaxis and treatment of viral infections

Viral infections	Prophylaxis	Treatment
Herpes simplex	Mandatory during PI Tx Aciclovir, valaciclovir or famciclovir	7-14
Herpes zoster	Mandatory during PI Tx Aciclovir, valaciclovir or famciclovir	7-14 days
CMV	Ganciclovir or valganciclovir or foscarnet	Ganciclovir or valganciclovir or foscarnet 14-21 days
Influenza	None, aside vaccination	Oseltamivir for 5-7 days
RSV	None	Ribavirin 200mg x3/day, for 2 weeks

Heinz Ludwig® 2016

A 67 year old women with night sweats, increasing weakness and lumbar pain

IgGκ multiple myeloma

ISS stage III, standard cytogenetic risk

February 2006: After resolution of pneumonia

Treatment was started with Thalidomide/Dexamethasone

8 cycles: CR

November 2006: Increasing orthostatic dysregulation and severe bradycardia

Treatment discontinuation

Heinz Ludwig® 2016

Thalidomide and cardiovascular complications

Grade 3/4 in up to 15% of patients, particularly in elderly patients

- Bradycardia¹ G3: 6%
- Arrhythmia
- Orthostatic hypotension
- Syncope
- Erectile dysfunction

Other findings

- Higher risk with higher doses
- No correlation with digoxin, β -,
and Ca-channel blockers

Intervention:

- Dose reduction/treatment discontinuation
- Review pt's medication³
- Pacemaker in 2-3%²
- Adequate salt intake³
- Fludrocortisone³
- Midodrine⁴
- Exercise³

Heinz Ludwig© 2016

1 Kumar 2013; 2 Fahdi et al., Am. J. Cardiol, 2004, 3 Figueroa JJ et al., Clev Clin J Med 2010, 4 Jankovic J et al., Am J Med 1993

A 67 year old women with night sweats, increasing weakness and lumbar pain

IgGk multiple myeloma

ISS stage III, standard cytogenetic risk

March 2008: Biochemical relapse

December 2008: Second line treatment with Bortezomib-Dexamethasone

February 2009: CR

April 2009: **PNP grade 2 plus pain**, treatment discontinuation

Heinz Ludwig© 2016

Bortezomib intravenous and once weekly reduce critical exposure to bortezomib

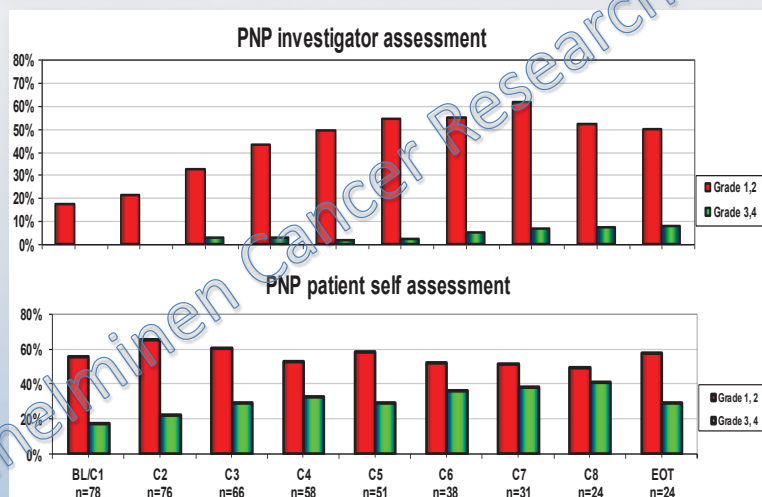
	VMP (twice-weekly)	VMP (once weekly)
CR	25%	23%
2-year PFS	56%	58%
Sensory PN		
Any grade	43%	21%
Grade 3/4	14%	2%
Discontinuation due to PN	16%	4%
Total planned dose	67.6 mg/m ²	46.8 mg/m ²
Total delivered dose	41 mg/m ²	40 mg/m ²

Heinz Ludwig[®] 2016

Palumbo A et al., ASH 2009, Moreau P, et al. Lancet Oncol. 2011;12:431-40.

Physicians underestimate the severity of PN

Patients treated with 9 cycles of Bendamustine-Bortezomib-Dexamethasone



Heinz Ludwig[®] 2016

Ludwig H et al., ASH 2013 abstract

Dose Modifications for Bortezomib-induced PN

Grade 1 with pain	2x/week [†] : ↓ dose* or switch to once-wkly 1x/week: ↓ dose*
Grade 2	2x/week: ↓ dose* or switch to once-wkly 1x/week: ↓ dose* or temporary discontinuation If neuropathy resolves to grade ≤1, once-wkly bortezomib at ↓ dose may be restarted
Grade 2 plus pain	Discontinue bortezomib
Grade 3 or 4	Discontinue bortezomib

Risk for developing bortezomib-induced PNP is linked to specific SNPs

Bortezomib dose reductions: dose reduced by 1 level: 1.0 mg/m²; dose reduced by 2 levels: 0.7 mg/m² is upgraded one severity level

* By one dose level [†]Pts ≥75 years may be immediately started on once-wkly regimen when initiating bortezomib

Richardson et al. Leukemia 2012;26(4):595-608

Delforge et al. Lancet Oncol 2010; 11(11):1086-1095

Mohty et al. Haematologica 2010; 95(2): 311-319

Heinz Ludwig© 2016

Sonneveld et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010; 2010: 423-430

Dose Modifications for Thalidomide-induced Neurotoxicity

Grade 1	Reduce thalidomide dose by 50%
Grade 2	Discontinue thalidomide If neuropathy resolves to grade 1 or better, treatment may be restarted at 50% dose reduction
Grade 3 & 4	Discontinue thalidomide

If sensory PN is associated with neuropathic pain, CTC score is upgraded one severity level

Richardson et al. Leukemia 2012;26(4):595-608

Delforge et al. Lancet Oncol 2010; 11(11):1086-1095

Mohty et al. Haematologica 2010; 95(2): 311-319

Heinz Ludwig© 2016

Sonneveld et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010; 2010: 423-430

Therapies for control of neuropathic pain

Opioids

μ antagonists

Morphin, Hydromorphon,
Dihydrocodein, Tramadol

κ antagonists

Oxycodon, Nalbuphin

Muscle relaxants

Tolperison

Baclofen

Ca-antagonists

Nifedipine

Anticonvulsive agents

Gabapentin (Neurontin®)

Pregabalin (Lyrica®)

Carbamazepin (Tegretol®)

Antidepressants

Tricyclic (Amitriptylin, Nortriptylin)

SSRIs (Paroxetin, Maprotilin, Bupriopion,

Dulexitin)

Topic therapies

EMLA

Lidocain 5% (Versatis®)

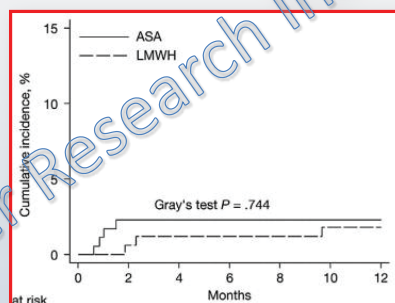
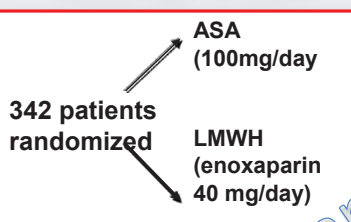
Capsaicin 0.075% (Qutenza®)

Heinz Ludwig® 2016

* N-Methyl-D-Aspartate-Rezeptor

Thromboprophylaxis in MM patients receiving lenalidomide and low-dose dexamethasone

Median age: 57 years



Incidence of VTE

ASA: 2.27%

LMWH: 1.2%

Absolute difference: 1.07%

PE was seen in 1.7% of ASA,
and 0 of LMWH patients

No major bleeding observed

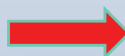
Heinz Ludwig® 2016

Larocca A et al., BLOOD 2012

Risk based model for VTE prophylaxis in MM patients treated with thalidomide or lenalidomide-based TX

Patient related risk factors	Treatment related risk factors
▪ Immobilisation	• Hd Dexamethasone
▪ Previous VTE	• Erythropoietin
▪ Cardiovascular disease	• Doxorubicin
▪ Infection	• Thalidomide
▪ Obesity	• Lenalidomide
▪ Surgery	• Pomalidomide
▪ Progressive disease	• Hormone therapy in ♀
▪ Blood clotting disorders	• Polychemotherapy

Treatment with IMiD and no, or 1 patient-related risk factor



Aspirin

Treatment with IMiD and 1 treatment-related- or ≥ 2 risk factors



LMWH or full dose warfarin*

Heinz Ludwig© 2016

Kristinsson SY. ASH Education Program Book, 2010: 437-444; Palumbo et al. Leukemia 2008;22:414-423

Management of VTEs

- Optimal duration of prophylaxis not defined; long-term treatment ↓ risk of recurrence
- In case of VTE in patients on IMiDs: discontinue Tx, resume IMiDs when full anticoagulation is established
- Major adverse event of thromboprophylaxis: bleeding
 - Prophylactic doses of LMWH or aspirin confer little risk of major bleeding
 - Warfarin confers a slightly higher risk of bleeding
- Novel anticoagulants not approved in MM

Heinz Ludwig© 2016

Rash: Lenalidomide associated

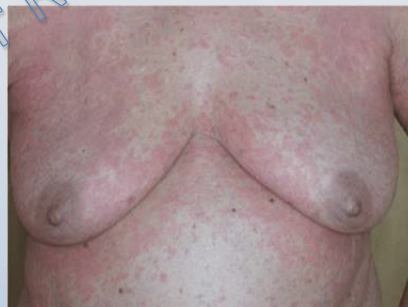
Skin rash usually is mild

Skin and subcutaneous system disorders*	Len-TX	Placebo
Rash ^c	75 (21.1)	33 (9.4)
Sweating Increased	35 (9.9)	25 (7.1)
Dry Skin	33 (9.3)	14 (4.0)
Pruritus	27 (7.6)	18 (5.1)

*Package insert

Rarely

- Erythema multiforme
- Acute febrile neutrophilic dermatosis
- Stevens-Johnson syndrome
- Toxic epidermal necrolysis



Heinz Ludwig® 2016

Treatment recommendations for lenalidomide induced rash

Grade 1: wait & see or topical steroids and/or antihistamines

Grade 2: topical steroids and/or antihistamines

Grade 3: discontinue therapy, oral steroids

Grade 4: discontinue therapy, oral/iv steroids.

In case of severe AEs and lenalidomide being the last treatment option try to desensitize the patient to lenalidomide

Week	Monday	Thursday	Wednesday	Tuesday	Friday	Saturday	Sunday
1	2.5						
2	2.5					2.5	
3		2.5					2.5
4	5.0				5.0		
5			7.5				
6	7.5						7.5

Heinz Ludwig® 2016

den Donk NWCI, et al. Cancer Manag Res. 2012;4:253-68, ²Lee MJ et al., Br. J Haematol 2014

Causes of diarrhea in multiple myeloma

- Bortezomib, IMiDs, high-dose chemotherapy
- Bacteria (Clostridium difficile, Shigella, Salmonella)
- Viruses (CMV, Adeno-, Entero-, Noro-virus)
- Protozoa (Lamblia, Entamoeba histolytica)
- Graft vs host disease in patients undergoing allogeneic transplantation
- Bile salt malabsorption (primary bile acid diarrhea)*

*⁷⁵Se into the SeHCAT molecule (taurine conjugated bile acid analogue, retention measured on day 7 after ingestion)

Heinz Ludwig© 2016

Causes of diarrhea in multiple myeloma

- Bortezomib, IMiDs, high-dose chemotherapy
- Bacteria (Clostridium difficile, Shigella, Salmonella)
- Viruses (CMV, Adeno-, Entero-, Noro-virus)
- Protozoa (Lamblia, Entamoeba histolytica)
- Graft vs host disease in patients undergoing allogeneic transplantation
- Bile salt malabsorption (primary bile acid diarrhea)*

*⁷⁵Se into the SeHCAT molecule (taurine conjugated bile acid analogue, retention measured on day 7 after ingestion)

Heinz Ludwig© 2016

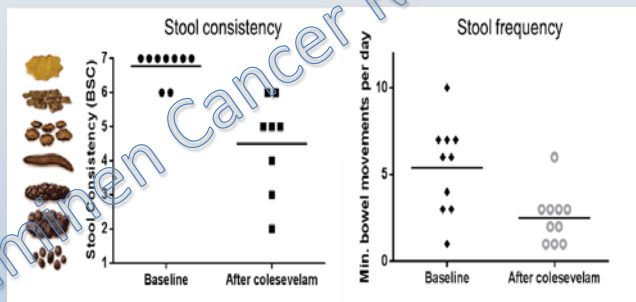
Treatment of diarrhea in multiple myeloma

- Opioids (Loperamide)
- Opioids plus atropin (Lomotil®)
- Antisecretory agents
 - Somatostatin
 - Long acting somatostatin
 - Bismuth subsalicylate
- Rehydration
- Electrolyte supplementation
- Bile acid binder Colesevelam (Cholestagel®)

Heinz Ludwig® 2016

Colesevelam improves lenalidomide-associated diarrhea in MM

- 10 pts with severe Lenalidomide-induced diarrhea
 - **Colesevelam**, a bile acid binder (up to 6 tablets a day and not within 4 hours of LEN administration)
- Improvement of symptoms, often within a few days



Heinz Ludwig® 2016

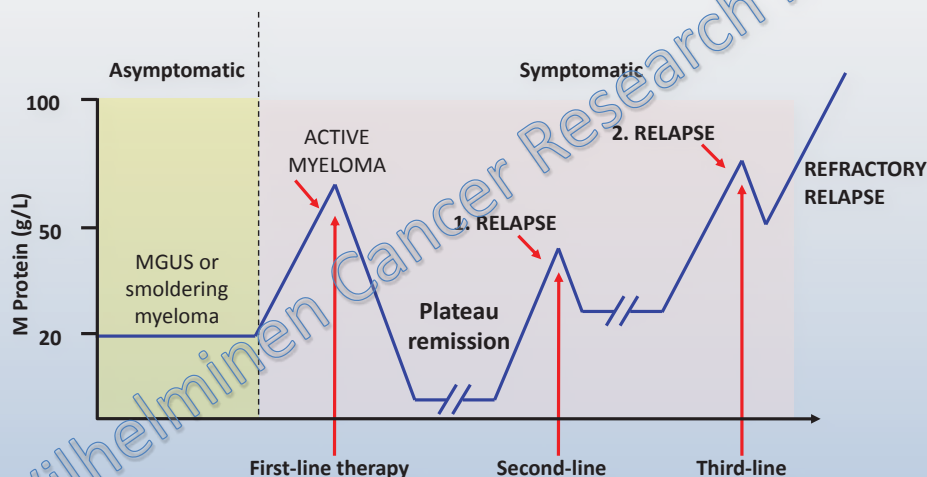
Pawlyn C, et al. EHA 2014:abstract P1006. Poster presentation.

Conclusions and future perspectives

- Prevention and treatment of adverse events is of key importance in management of patients with multiple myeloma
 - Reduces the need for treatment discontinuation
 - Enhances the efficacy of treatment
 - Reduces the need for hospitalization
 - Reduces mortality
 - Maintains quality of life

Heinz Ludwig© 2016

Natural History of the Course of Multiple Myeloma: about 80% of transplanted patients relapse



Durie BGM. Concise review of the disease and treatment options. Multiple myeloma; 2008/2009.
Available from: http://myeloma.org/pdfs/cr08-eng_f1web.pdf.

Heinz Ludwig© 2016

Maintenance therapy in multiple myeloma

Goals:

- Deepen depth of response
- Maintain response
 - To improve PFS
 - To improve OS

Heinz Ludwig[®] 2016

Maintenance studies after ASCT

Author	N	Initial dose, mg	Maintenance versus no maintenance		
			≥ VGPR %	EFS or PFS	OS
Attal et al. ¹	597	400	67 vs 55	3-year EFS 52% vs 36%**	4-year OS 87% vs 77%*
Barlogie et al. ²	668	400	62 vs 43	5-year EFS 56% vs 44%**	8-year OS 57% vs 44%*
Kalff et al. ³	243	200	63 vs 40*	5-year PFS 27% vs 15%**	5-year OS 66% vs 47%**
Lokhorst et al. ⁴	535	50	66 vs 24*	Median 22 m vs 34 m**	Median 60 m vs 73 m
Morgan et al. ⁵	492	50–100		Median 30 m vs 23 m**	3-year OS 75% vs 80%
Stewart et al. ⁶	332	200		Median 28 m vs 17m*	4-year OS 68% vs 60%

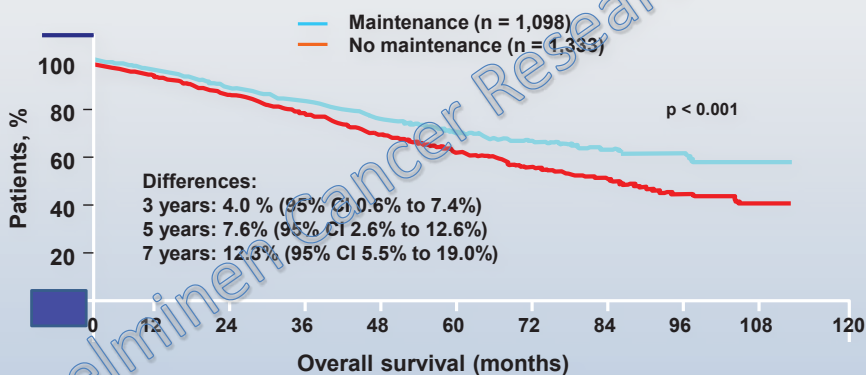
*P<0.05, **p>0.01

1. Attal M, et al. Blood. 2006;108:3289-94. 2. Barlogie B, et al. 2008;112:3115-21.
3. Kalff A, et al. ASH abstract 537, 2013. 4. Lokhorst HM, et al. Blood. 2010;115:1113-20.
5. Morgan G, et al. Blood. 2012;119:7-15. 6. Stewart AK, et al. Blood. 2010;116:[abstract 39].

Heinz Ludwig[®] 2016

Thalidomide maintenance improves OS Meta-analysis of randomized studies

Studies included: Attal et al., Spencer et al., Barlogie et al., Ludwig et al., Morgan et al., (n=2. 4139)



Of note: one trial (Ludwig et al.) was conducted in elderly patients

Heinz Ludwig© 2016

Morgan GJ, et al. Blood. 2012;119:7-15.

Thalidomide maintenance treatment after ASCT

- ❖ 6 studies: Increase in PFS/TTP in 6/6
- ❖ Increase in OS in 3/6
- ❖ Reduced survival after relapse in some studies
- ❖ Long term tolerance limited
- ❖ Negative effect in patients with high risk cytogenetics

Open questions

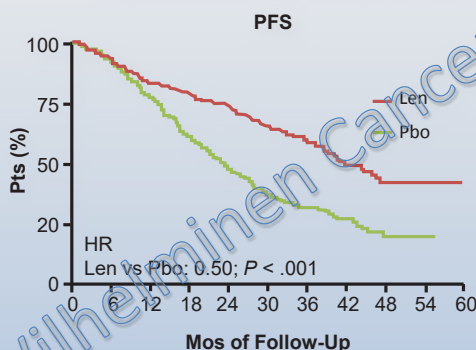
- ❖ Optimal dose?
- ❖ Optimal treatment duration?
- ❖ Benefit independent of response status after ASCT?

➤ Thalidomide, 50 – 100mg, daily for up to 12 months

Heinz Ludwig© 2016

IFM 2005-02: Lenalidomide vs Placebo Maintenance After ASCT for Myeloma

- Phase III study in pts < 65 yrs after ASCT in first line (N = 459)*
 - Consolidation: Len 25 mg/day PO Days 1-21 every 28 days for 2 mos; maintenance: randomize to Len 10-15 mg/day or placebo until relapse



5-yr PFS (primary endpoint) superior with Len: 42% vs 18% with placebo ($P < .0001$)

- PFS benefit independent of subgroup (eg, β_2 -M, ORR)
- Median EFS: 40 mos with Len vs 23 mos for placebo
- Median OS: similar (> 80 mos)
- Grade 3/4 PN: similar in both groups

*Induction with VD or VAD; consolidation with lenalidomide.

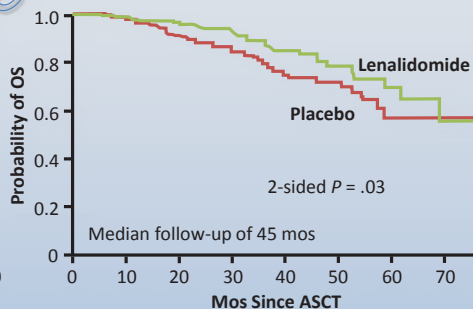
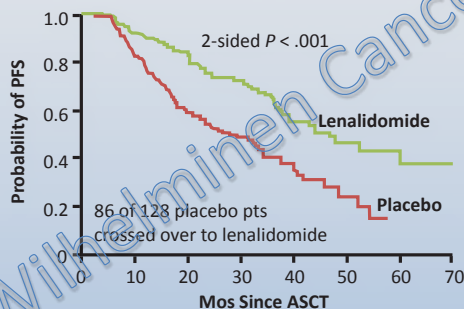
Heinz Ludwig® 2016

Attal M, et al. ASH 2013. Abstract 406.

CALGB 100104: Lenalidomide vs Placebo Maintenance Following ASCT for Myeloma

Phase III trial with D-S stage 1-3 pts; < 71 yrs and > 2 cycles of induction with SD or better (N = 460)

- PFS: ITT analysis with median follow-up from transplant of 34 mos
 - Estimated HR: 0.48 (95% CI: 0.36- 0.63); median TTP: 46 vs 27 mos
- OS: 35 deaths with lenalidomide and 53 deaths with placebo
 - 3-yr OS 88% vs 80%, HR 0.62 or a 38% reduction in death with the cross over

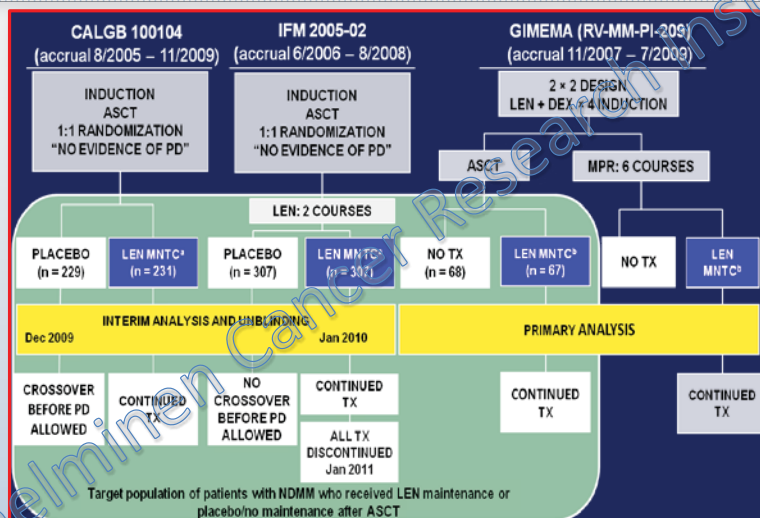


Heinz Ludwig® 2016

McCarthy PL, et al. N Engl J Med. 2012;366:1770-1781.

Lenalidomide Maintenance After ASCT in MM: OS Analysis

Studies Included in the Meta-Analysis



*Starting dose of 10 mg/day on days 1-28/28 was increased to 15 mg/day if tolerated and continued until PD. *Patients received 10 mg/day on days 1-21/28 until PD.

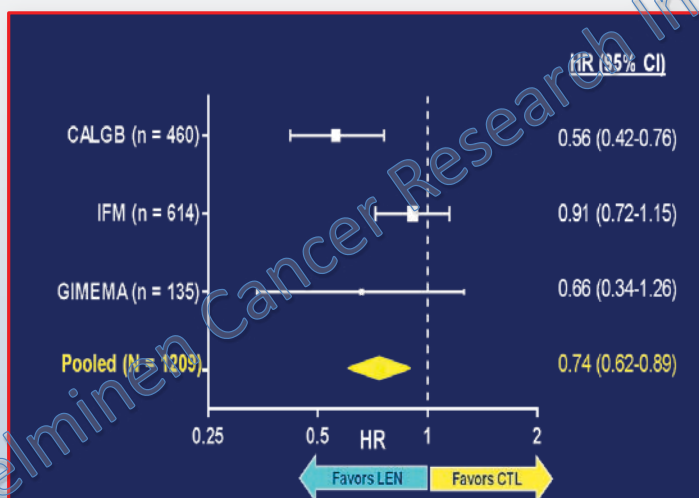
ASCT, autologous stem cell transplant; DEX, dexamethasone; LEN, lenalidomide; MM, multiple myeloma; MNTC, maintenance; MPR, melphalan, prednisone, and lenalidomide; NDMM, newly diagnosed multiple myeloma; OS, overall survival; PD, progressive disease; TX, treatment.

Attal M, et al. Lenalidomide Maintenance After High-Dose Melphalan and Autologous Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Overall Survival. ASCO 2016, abstract 8001.

Heinz Ludwig© 2016

Lenalidomide Maintenance After ASCT in MM: OS Analysis

Hazard Ratios



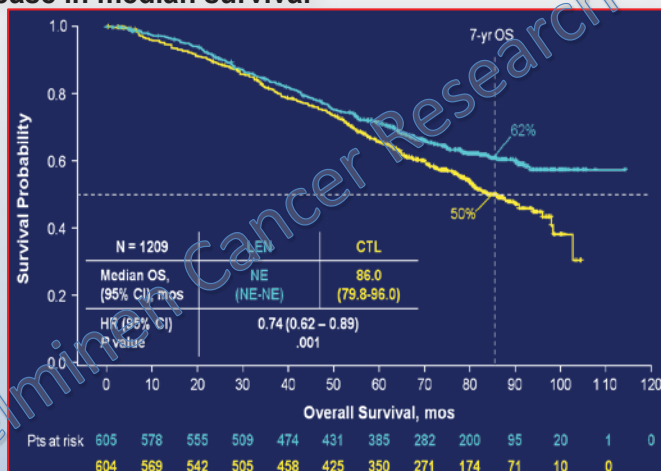
ASCT, autologous stem cell transplant; CTL, control; HR, hazard ratio; LEN, lenalidomide; MM, multiple myeloma; OS, overall survival.

Attal M, et al. Lenalidomide Maintenance After High-Dose Melphalan and Autologous Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Overall Survival. ASCO 2016, abstract 8001.

Heinz Ludwig© 2016

Lenalidomide Maintenance After ASCT in MM: OS Analysis

- 26% reduction in risk of death, with an estimated 2.5-year increase in median survival^a

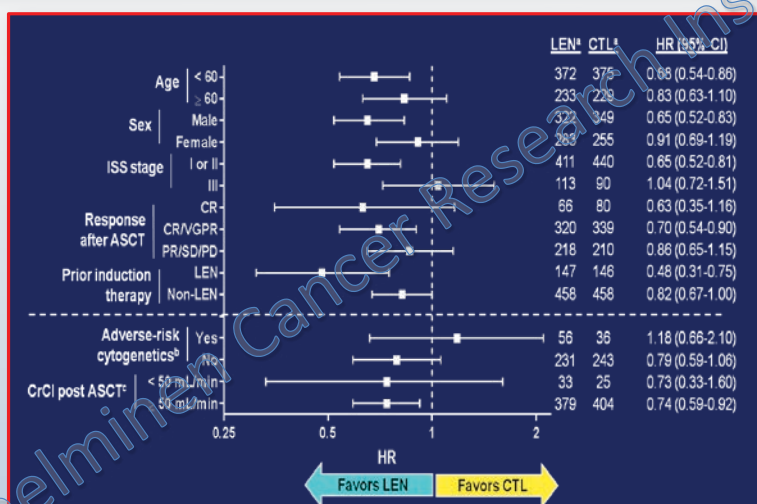


^aMedian for LEN treatment arm was extrapolated to be 116 months based on median of the CTL arm and HR (median, 86 months; HR = 0.74). ASCT, autologous stem cell transplant; CTL, control; HR, hazard ratio; LEN, lenalidomide; MM, multiple myeloma; NE, not estimable; OS, overall survival; pt, patient.

Attal M, et al. Lenalidomide Maintenance After High-Dose Melphalan and Autologous Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Overall Survival. ASCO 2016, abstract 8001.

Heinz Ludwig® 2016

Lenalidomide Maintenance After ASCT in MM: OS Analysis Subgroup Analysis



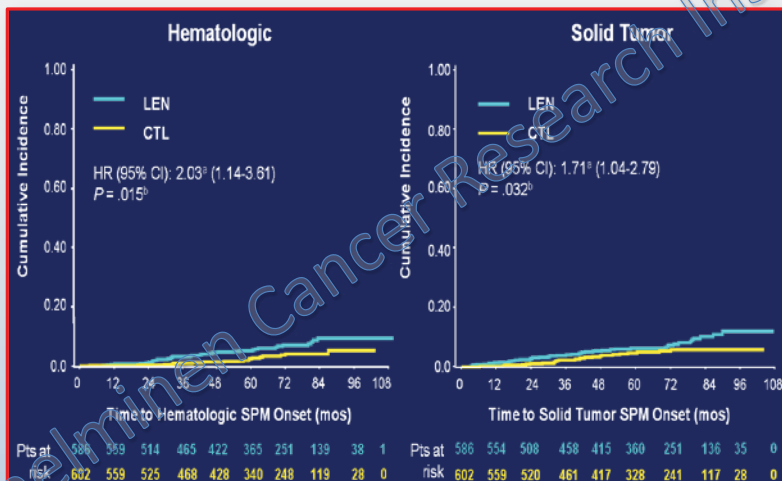
^aNumber of patients. ^bCytogenetic data were only available for the IFM and GIMEMA studies. ^cCrCl post-ASCT data were only available for the CALGB and IFM studies.

ASCT, autologous stem cell transplant; CR, complete response; CrCl, creatinine clearance; CTL, control; HR, hazard ratio; ISS, International Staging System; LEN, lenalidomide; MM, multiple myeloma; OS, overall survival; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; VGPR, very good partial response.

Attal M, et al. Lenalidomide Maintenance After High-Dose Melphalan and Autologous Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Overall Survival. ASCO 2016, abstract 8001.

Heinz Ludwig® 2016

Lenalidomide Maintenance After ASCT in MM: OS Analysis Cumulative Incidence of SPMs



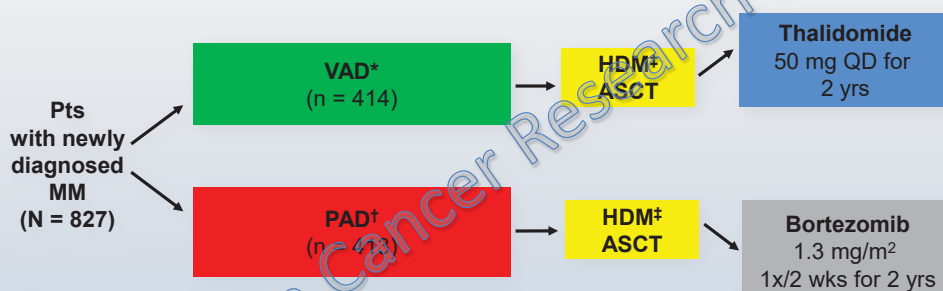
^aHR based on Cox proportional hazards model. ^bP value is based on log-rank test.

ASCT, autologous stem cell transplant; CTL, control; HR, hazard ratio; LEN, lenalidomide; MM, multiple myeloma; OS, overall survival; pt, patient; SPM, second primary malignancy.

Attal M, et al. Lenalidomide Maintenance After High-Dose Melphalan and Autologous Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Overall Survival. ASCO 2016, abstract 8001.

Heinz Ludwig© 2016

HOVON-65/GMMG-HD4: Bortezomib Induction, Maintenance in NDMM



Primary endpoint: PFS adjusted for ISS stage

Secondary endpoints: response, PFS_A, PFS/PFS_A from last HDM, OS, safety, toxicity

*VAD: 3 cycles of vincristine 0.4 mg IV QD, Days 1-4; doxorubicin 9 mg/m² QD, Days 1-4; dexamethasone 40 mg oral QD, Days 1-4, 9-12, 17-20, every 28 days.

†PAD: 3 cycles of bortezomib 1.3 mg/m² QD, Days 1, 4, 8, 11; doxorubicin 9 mg/m² QD, Days 1-4; and dexamethasone 40 mg oral QD, Days 1-4, 9-12, 17-20, every 28 days.

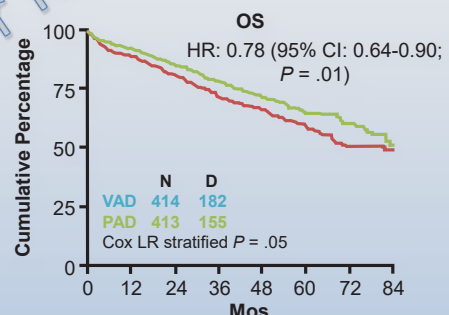
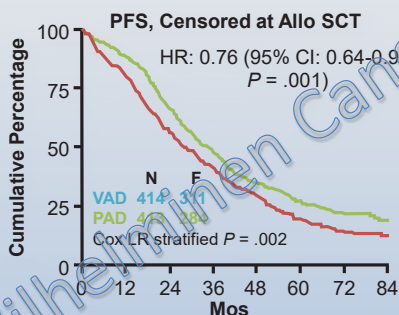
‡HOVON, single cycle; GMMG 2 cycles.

Heinz Ludwig© 2016

Sonneveld P, et al. ASH 2013. Abstract 404.

HOVON-65: Bortezomib in Induction and Maintenance for Newly Diagnosed MM

- CR/nCR superior with PAD induction (30% vs 15% with VAD) and by best response (35% vs 49% with VAD) ($P < .001$ for both)^[1]
- PFS and OS superior with bortezomib-based treatment regimen^[1]
- Bortezomib significantly improved OS for pts presenting with renal failure ($P < .001$)^[2]



Heinz Ludwig® 2016

1. Sonneveld P, et al. ASH 2013. Abstract 404. 2. Sonneveld P, et al. J Clin Oncol. 2012;24:2946-2955.

Conclusion

Lenalidomide maintenance after ASCT improves PFS and OS, at the price of minimal increase in SPM

Bortezomib maintenance is superior to maintenance with thalidomide (no increase in SPM)

None of the maintenance therapies are approved in Europe as yet

Heinz Ludwig® 2016



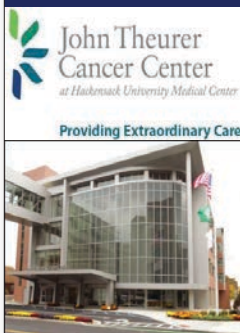
David H. Vesole, MD, PhD, FACP

Dr. Vesole completed a medical degree at Northwestern University and a doctorate in immunology and microbiology at the Medical University of South Carolina. His postdoctoral training included a residency in internal medicine and a fellowship in Hematology and Oncology at University of Iowa Hospitals and Clinics. Dr. Vesole is Co-Director, Myeloma Division and Director, Myeloma research at the John Theurer Cancer Center at Hackensack University Medical Center. He is Professor of Medicine at Georgetown University where he is Director, Myeloma Program. Dr. Vesole previously was the Director, BMT Program Loyola University in Maywood, IL, an attending physician at St. Vincent's Comprehensive Cancer Center in New York and Professor of Medicine and Clinical Director of the Blood and Marrow Transplant Program at the Medical College of Wisconsin in Milwaukee, WI.

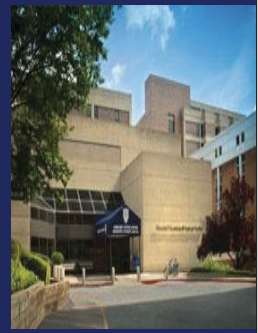
Board certified in medical oncology and hematology and a Fellow of the American College of Physicians, Dr. Vesole is active in several professional organizations, including the American Society for Blood and Marrow Transplantation, the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. He previously served as Co-chair of the Eastern Cooperative Oncology Group Myeloma Committee and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Plasma Cell Disorder Committee. He is on the Nominating Committee for the CIBMTR. He is a Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) inspector and serves on the Clinical Standards, Accreditation and Data Management Task Force Committees for FACT. He is a member of the International Myeloma Foundation Scientific Advisory Board and the International Myeloma Working Group. He serves on the Board of Trustees for the Leukemia and Lymphoma Society, New York City Chapter.

Dr. Vesole has authored more than 200 articles in peer-reviewed medical journals and book chapters. He also serves as a reviewer for several journals and presented his research at medical meetings and symposia nationally and internationally.

Therapy of Newly Diagnosed Multiple Myeloma in 2016



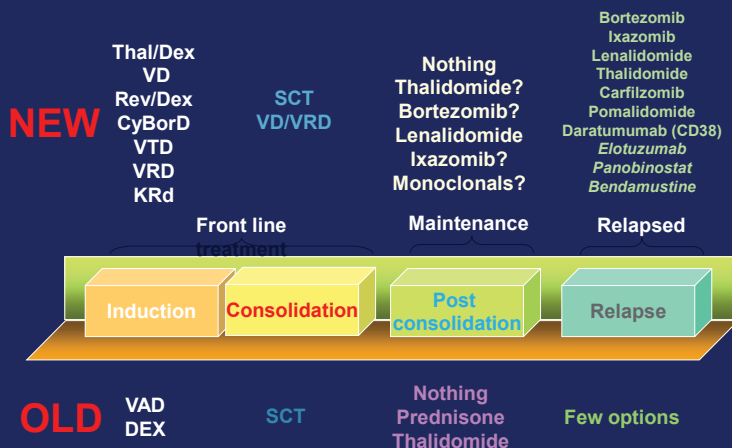
David H. Vesole, MD, PhD
Professor of Medicine
Georgetown University
Co-Director, Myeloma Division
Director, Myeloma Research
John Theurer Cancer Center
Hackensack UMC



Objectives

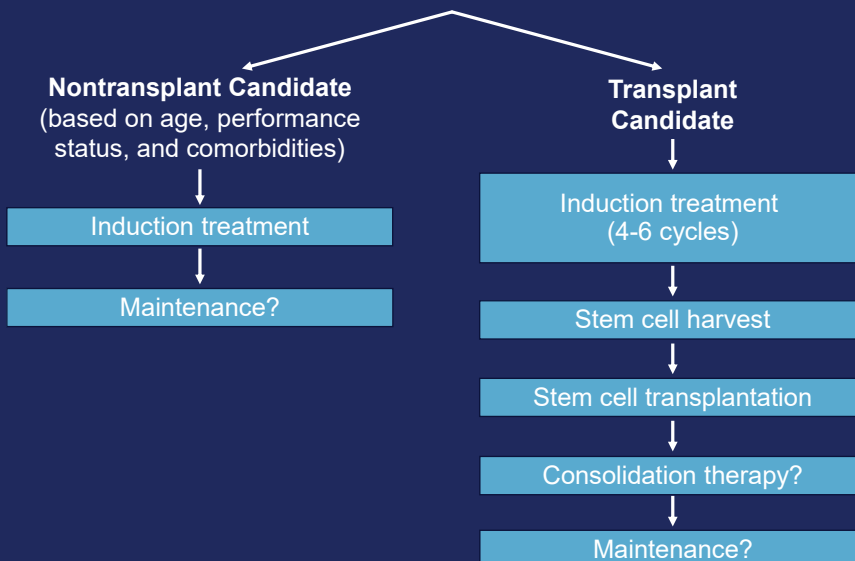
- Induction therapy
 - VCd vs VTd
 - VRd vs Rd
 - ICd
- Early versus late transplant
- Minimal residual disease
- High risk disease
 - Trial summary/HOVON/GMMG65
 - IMWG Consensus
 - Mayo Consensus

Treatment Sequence



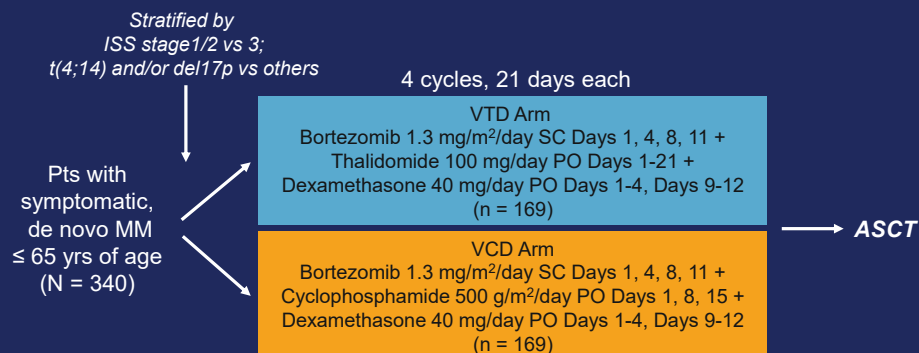
Induction Therapy

Initial Approach to Treatment of Myeloma



IFM 2013-04: Study Design

- Randomized, open-label phase III study



- Primary endpoint: VGPR after 4 cycles

IFM 2013-04: Efficacy Outcomes

- Significantly higher rates of VGPR (primary endpoint) and PR with 4 cycles VTD vs VCD induction therapy

Response, ^{*,†} %	VTD (n = 169)	VCD (n = 169)	P Value
≥ CR	13.0	8.9	.22
≥ VGPR	66.3	56.2	.05
≥ PR	92.3	83.4	.01

*Centralized assessment by IMWG criteria 2011. †Intent-to-treat analysis.

- In per-protocol analysis, trend toward significantly higher numbers of CD34+ cells harvested for stem cell transplantation with VTD vs VCD
 - 10.68 x 10⁶ vs 9.17 x 10⁶ CD34+ cells/kg, respectively (*P* = .05)

Moreau P, et al. ASH 2015. Abstract 393.

IFM 2013-04: Selected Grade 3/4 AEs

AEs, %	VTD (n = 169)	VCD (n = 169)	P Value
Any	63.9	68.2	.40
Neutropenia	18.9	33.1	.003
Infection	7.7	10.1	.45
Thrombocytopenia	4.7	10.6	.04
Anemia	4.1	9.5	.05
Peripheral neuropathy	7.7	2.9	.05
▪ Grade 2-4	21.9	12.9	.008
GI symptoms	5.3	3.5	.42
Thrombosis	1.8	1.8	.99
Cardiac disorders	1.2	0	.16
Cystitis	0	0.6	.32

5 pts died during induction therapy (1.5%): VTD n = 2 (infection and pulmonary embolism [n = 1 each]) vs VCD n = 3 (progression to extramedullary myeloma [n = 1] and infections [n = 2])

Moreau P, et al. ASH 2015. Abstract 393.

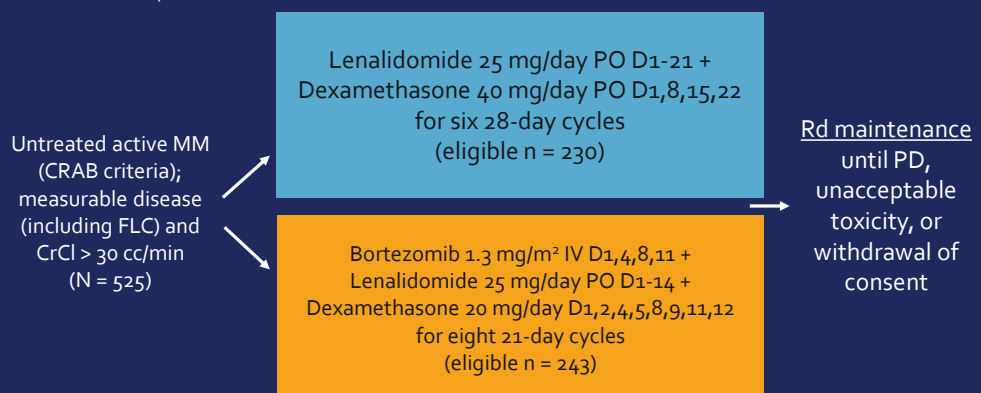
IFM 2013-04: Conclusions

- Pts receiving VTD induction achieved significantly greater VGPR and PR rates vs VCD induction prior to ASCT
 - More CD34+ stem cells harvested with VTD vs VCD
- Hematologic toxicity greater in VCD arm; higher rates of peripheral neuropathy in VTD arm
- Investigators concluded that VTD induction should be preferred induction therapy for autologous ASCT in pts with MM
- Similar findings in retrospective analysis by Cavo et al Leukemia. 2015;29:2429-31.

Moreau P, et al. ASH 2015. Abstract 393.

SWOG S0777: Study Design

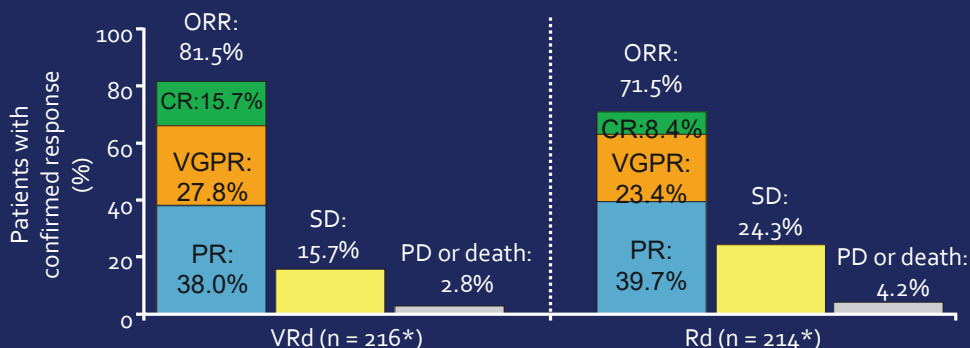
- Randomized phase III trial of VRd vs Rd



- Median follow-up: 55 mos; median time on maintenance: 385 days
- All pts received aspirin 325 mg/day; bortezomib pts received HSV prophylaxis

Durie B, et al. ASH 2015. Abstract 25.

SWOG S0777: Confirmed Response



*Assessable.

Durie B, et al. ASH 2015. Abstract 25.

SWOG S0777: Survival Outcomes

Survival, Mos	VRd (n = 242)	Rd (n = 229)	HR	P Value
Median PFS	43	30	0.712 (0.560 - 0.906)	.0018*
Median OS	75	64	0.709 (0.516 - 0.973)	.025†

*1-sided P value,

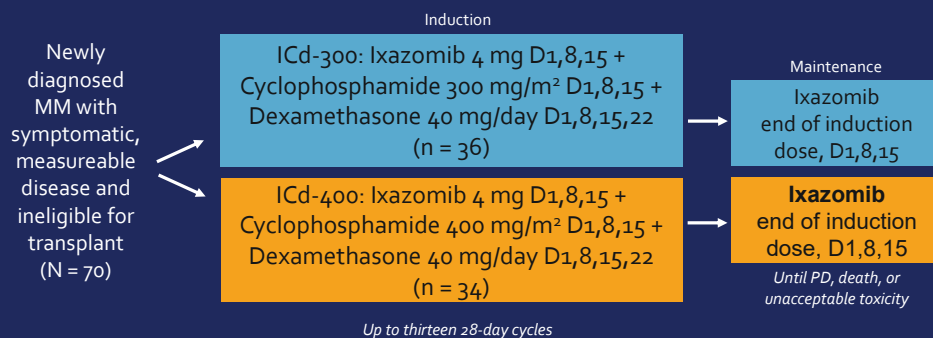
†2-sided P value.

- PFS, OS increase remain significant when age-adjusted in multivariate analysis
- Other significant factors: ISS stage III, 65 yrs of age or older

Durie B, et al. ASH 2015. Abstract 25.

Ixazomib in Untreated MM: Study Design

- Randomized, open-label, multicenter phase II trial



- Evaluation of DLTs after ≥ 6 pts in each arm completed cycle 1
- Progressed to maintenance if SD or better and acceptable toxicity profile
- Primary endpoint: CR + VGPR during induction
- Secondary endpoints: ORR (CR + VGPR + PR), PFS, safety

Dimopoulos MA, et al. ASH 2015. Abstract 26.

Ixazomib in Untreated MM: Response

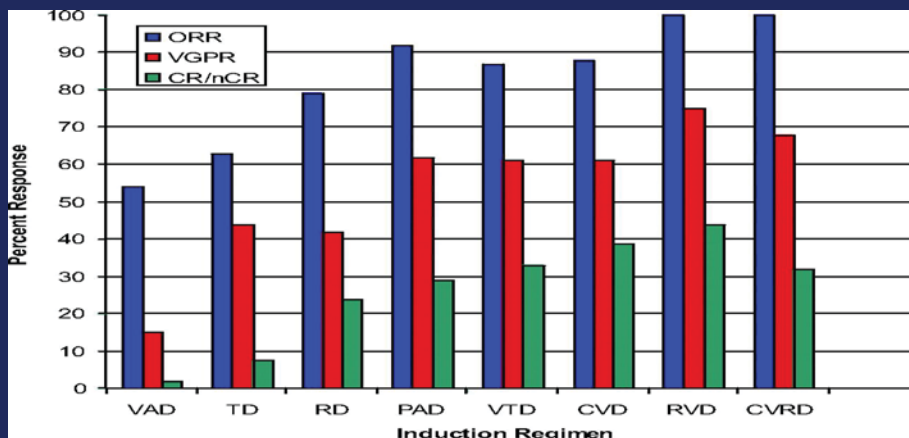
Confirmed Response, %	ICd-300 (n = 32*)	ICd-400 (n = 34*)	Overall (N = 66)
CR + VGPR	28	21	26
ORR (CR + VGPR + PR)	78	65	71
CR	10	9	9
▪ sCR	3	0	2
PR	69	56	62
▪ VGPR	22	12	17
SD	16	26	23

*Evaluable for response.

- Median time to ≥ PR: 1.3 cycles (both arms)

Dimopoulos MA, et al. ASH 2015. Abstract 26.

Combinations in the Upfront Treatment of MM

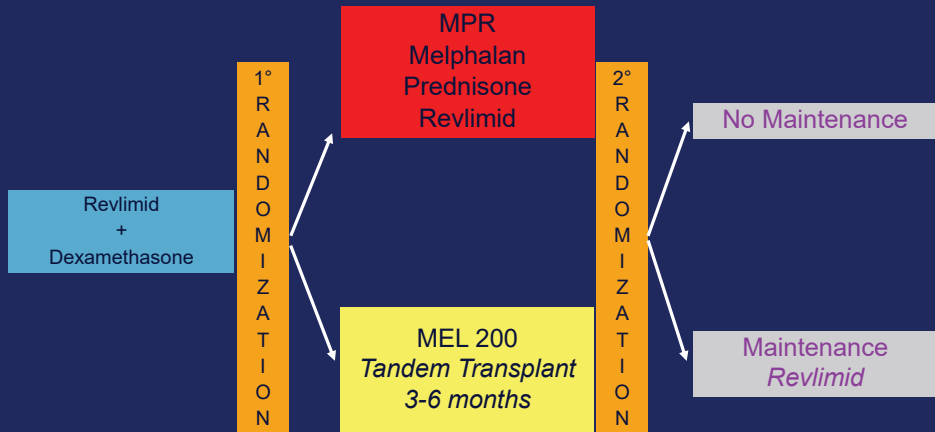


Stewart AK, Richardson PG, San Miguel JF *Blood* 2009

Timing of Transplant: Early vs Delayed

Phase III: Melphalan, Prednisone, Revlimid vs Tandem Transplant with Melphalan 200

N = 402 patients (< 65 yrs of age)



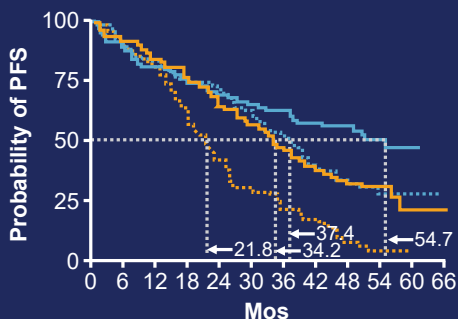
Palumbo A, et al.. New Engl J Med. 2014 371:895-905

High-Dose Mel + ASCT vs MPR in NDMM

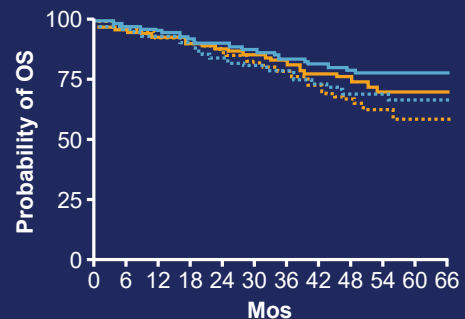
- A randomized, controlled phase III trial exploring utility of transplant in NDMM (N = 273)

From time of diagnosis

— High-dose Mel plus Len maintenance
 High-dose Mel plus no maintenance



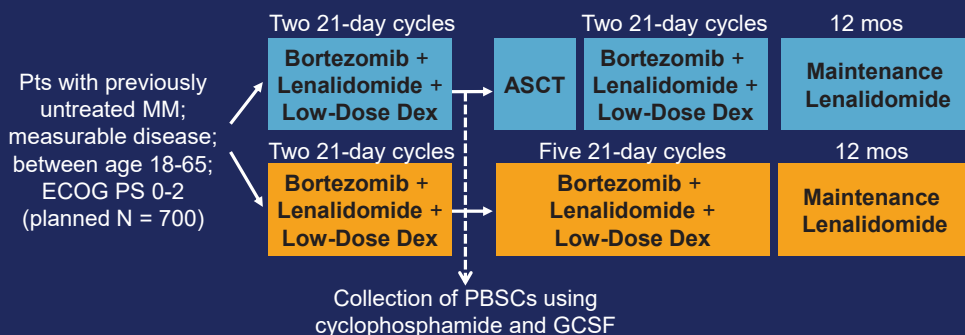
— MPR plus Len maintenance
 MPR plus no maintenance



Palumbo A, et al. N Engl J Med. 2014 ;371:895-905.

IFM/DFCI2009: Conventional Dose RVD to High-Dose Treatment With ASCT

- Randomized, open-label phase III trial



- Primary endpoint: PFS
- Secondary endpoints: RR, TTP, safety

Attal et al. ASH 2015

IFM/DFCI 2009 : Responses

Response, %	RVD (n = 350)	Transplantation (n = 350)	P Value
CR	49	59	.02
VGPR	29	29	
PR	20	11	
< PR	2	1	.001
≥ VGPR	78	88	
Negative MRD by FCM	65	80	
Treatment Phase	≥ VGPR Rate, %		P value
	RVD (n = 350)	Transplantation (n = 350)	
After induction	47	50	NS
After transplant or cycle 4 of consolidation	55	73	< .0001
After consolidation completed	71	81	< .006
At end of maintenance phase	78	88	< .001

Attal M, et al. ASH 2015, Abstract 391.

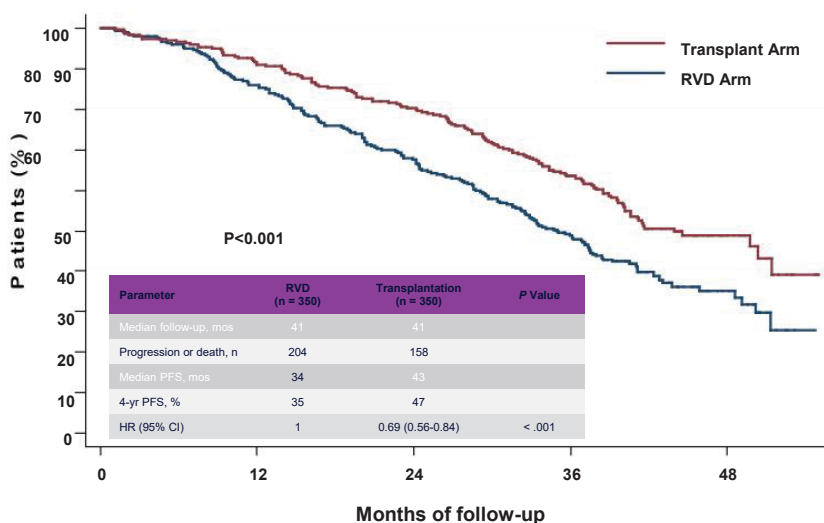
IFM/DFCI 2009 : PFS (Primary Endpoint)

Parameter	RVD (n = 350)	Transplantation (n = 350)	P Value
Median follow-up, mos	41	41	
Progression or death, n	204	158	
Median PFS, mos	34	43	
4-yr PFS, %	35	47	
HR (95% CI)	1	0.69 (0.56-0.84)	< .001

- At second interim analysis in June 2015 with median follow-up of 39 mos, the data and safety monitoring board for this trial recommended that the trial be stopped

Attal M, et al. ASH 2015. Abstract 391.

PFS: IFM 2009: TTP (9/2015).



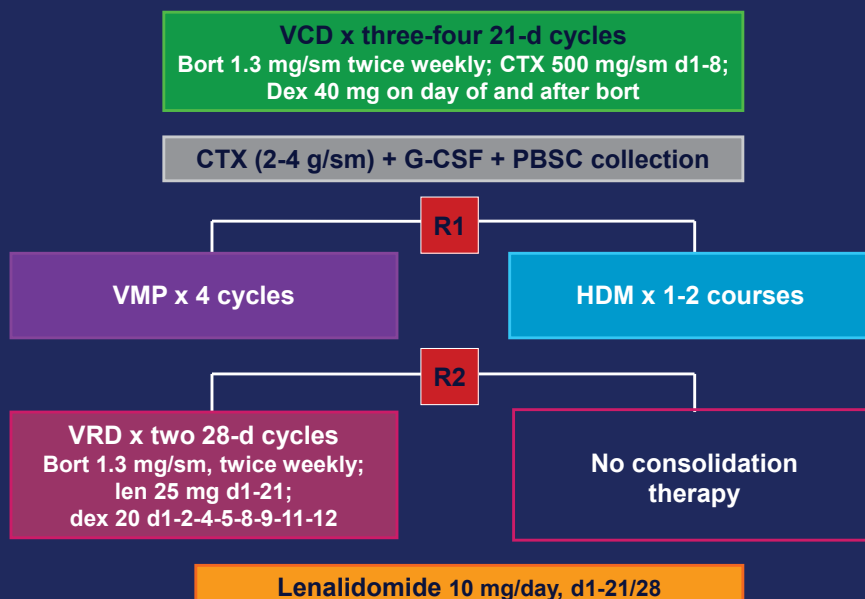
N at risk					
Transplant Arm	350	308	261	153	27
RVD Arm	350	296	228	128	24

Attal M, et al. ASH 2015. Abstract 391.

Upfront autologous stem cell transplantation (ASCT) versus novel agent-based therapy for Multiple Myeloma (MM): a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial)

Michele Cavo¹, Antonio Palumbo², Sonia Zweegman³, Meletios A. Dimopoulos⁴, Roman Hajek⁵, Lucia Pantani¹, Meral Beksac⁶, Ruth Wester⁷, Hans E. Johnsen⁸, Ulf-Henrik Mellqvist⁹, Maria Teresa Petrucci¹⁰, Christoph Driessen¹¹, Francesco Di Raimondo¹², Rossella Troia², Annalisa Pezzi¹, Bronno van der Holt¹³, Ka Lung Wu¹⁴, Heinz Ludwig¹⁵, Francesca Gay², Pieter Sonneveld⁷

EMN02/HO95 MM trial: study design



Study endpoints

PRIMARY

- PFS from R1
- PFS from R2

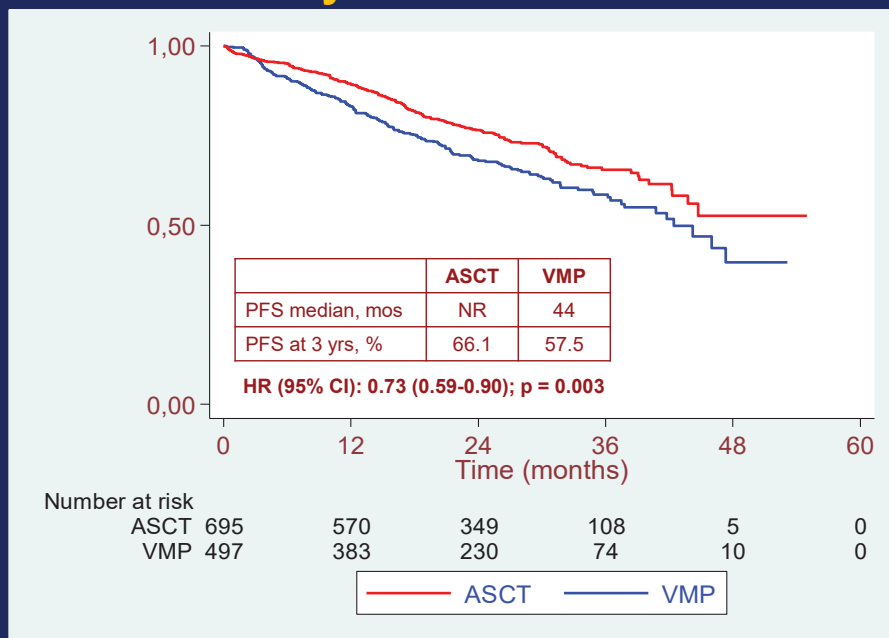
SECONDARY

- Response
- OS from R1 and R2
- Toxicity
- QoL

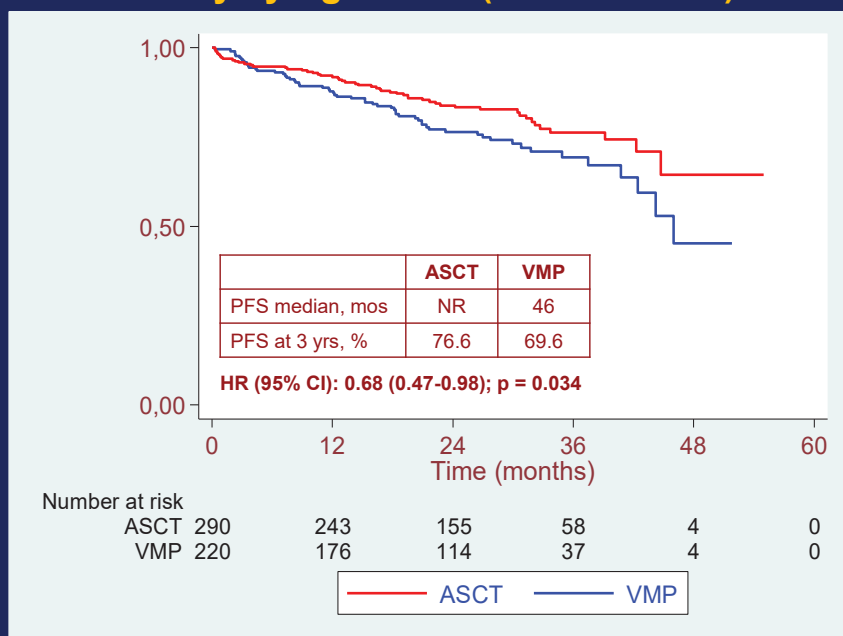
Patient characteristics

	VMP (n = 497)	ASCT (n = 695)
Median age, years (IQR)	58 (52 - 63)	58 (53 - 62)
Male, %	56	59
β 2-microglobulin (mg/L), median (IQR)	3.3 (2.4 - 5.0)	3.3 (2.4 - 4.8)
Albumin (g/L), median (IQR)	3.8 (3.3 - 4.2)	3.8 (3.3 - 4.3)
ISS stage, % I - II - III	41 - 38 - 21	41 - 39 - 20
Hemoglobin (g/dL), median (IQR)	11.0 (9.6 - 12.6)	11.0 (9.6 - 12.5)
Platelets ($\times 10^9/L$), median (IQR)	231 (180 - 282)	223 (175 - 279)
Creatinine (mg/dL), median (IQR)	0.92 (0.74 - 1.18)	0.89 (0.72 - 1.10)
Calcium (mmol/L), median (IQR)	2.35 (2.18 - 2.48)	2.34 (2.18 - 2.50)
LDH > upper limit, %	22.7	24.5
BM plasma cells, % (IQR)	50 (30 - 70)	60 (30 - 80)
High risk (HR)	181 (45.1)	292 (50.2)

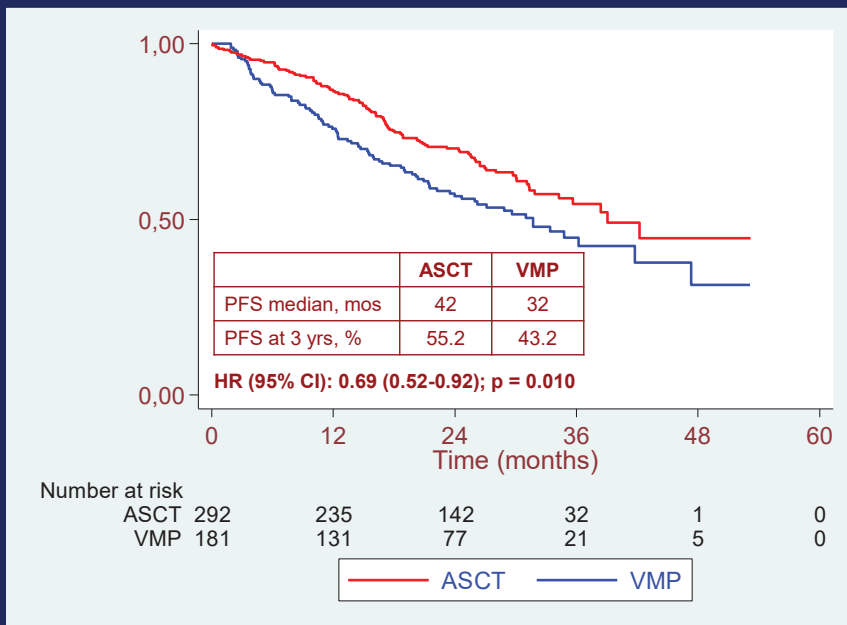
PFS by Randomization



PFS by cytogenetics (standard risk)



PFS by cytogenetics (high risk)

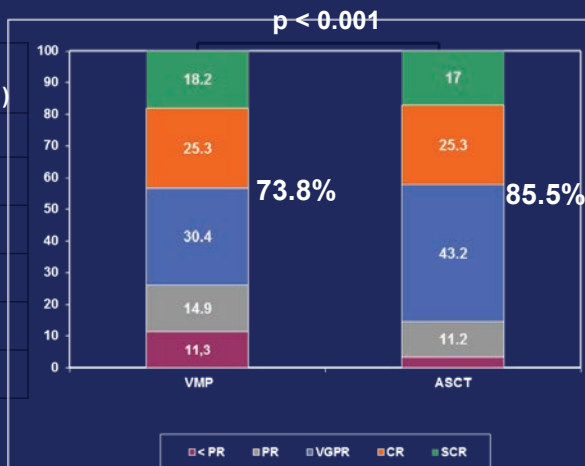


Multivariate Analysis

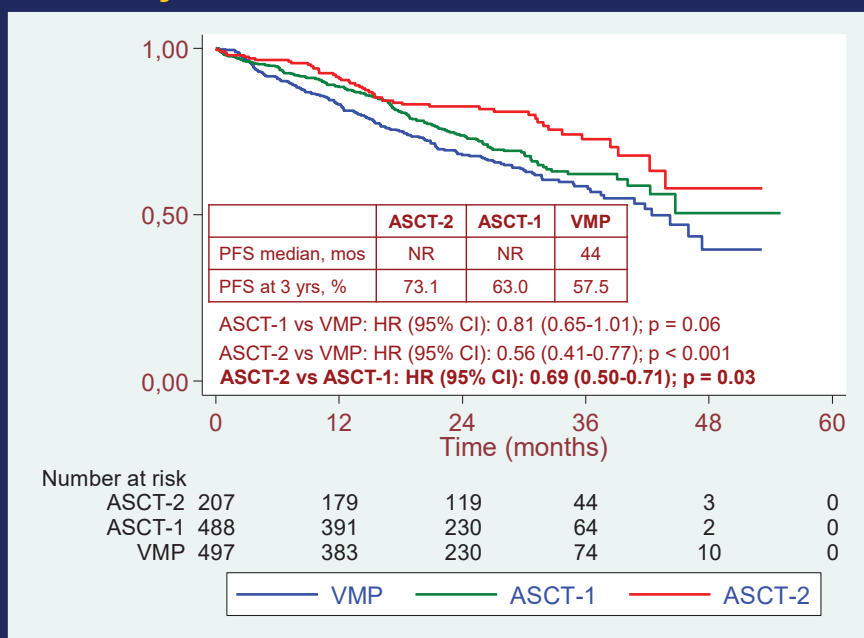
MULTIVARIATE ANALYSIS			
Variables affecting PFS	HR	95% CI	P-value
Best CR+sCR	0.22	0.16-0.30	<0.001
Standard Risk cytogenetics	0.44	0.34-0.57	<0.001
Randomization to ASCT	0.54	0.42-0.68	<0.001
ISS I	0.60	0.43-0.83	0.002

Response Rates

	VMP (n = 451)	ASCT (n = 641)
Response	(%)	(%)
sCR	18.2	17.0
CR	25.3	25.3
VGPR	30.4	43.2
PR	14.9	11.2
< PR	11.2	3.3



PFS by Randomization to ASCT-1 or ASCT-2



Prospective Randomized Trials comparing “New” Drug CC with ASCT for ND MM

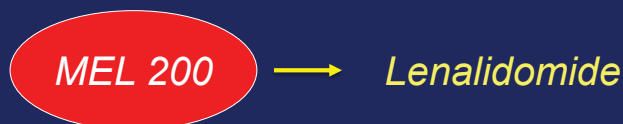
Group	No	Induction	Comparator	RR	PFS	OS
GIMEMA# NEJM 2014	402	RD x4	MPR x6 ASCT x2	>VGPR 63 59	22mo 43mo*	65% 4y 81%*
MultiCenter# Lancet Oncol 2015	389	RD x4	CDR x6 ASCT x2	>VGPR 50 54	29mo 43mo*	68% 4y 77%*
IFM 2009# ASH 2015	700	VRD x3	VRD x5 ASCT + VRD x2	>VGPR 78 88*	34mo 43mo*	83% 4y 81%
EMN# ASCO 2016	1192	VCD x3-4	VMP x4 ASCT 1 or 2	>VGPR 74 85*	44mo NR HR 0.73*	NS (short fu)

Gimema-Palumbo et al; Mutlicenter-Gay et al; IFM 2009-Attal et al; EMN-Cavo et al

Single versus Double Auto Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma

- Attaining a complete remission/near complete remission is important for survival benefit
- Patients in complete remission/very good partial remission after one auto stem cell transplant do not benefit from second auto transplant
 - Confirmed in two trials
 - Attal et al IFM 94; Cavo et al Bologna 96
 - Large US trial (BMT CTN 0702) is re-addressing one versus two transplants
- Only patients with partial remission/stable disease currently receive second transplant (outside of a clinical trial)

BMT CTN 0702

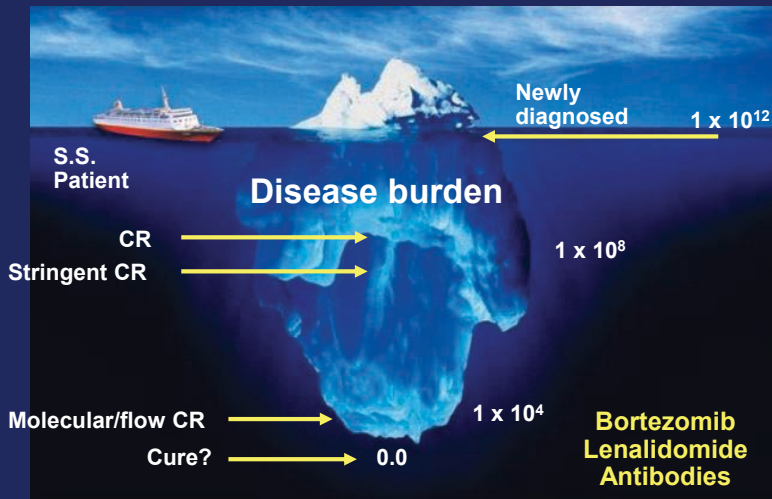


Results available ~ October 2016

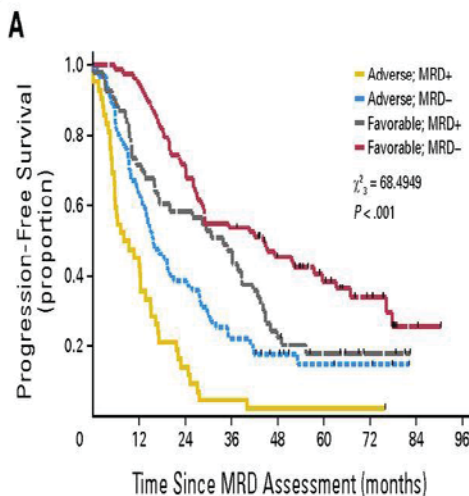
* Velcade, Revlimid, Dexamethasone

Assessing and Monitoring Response to Therapy

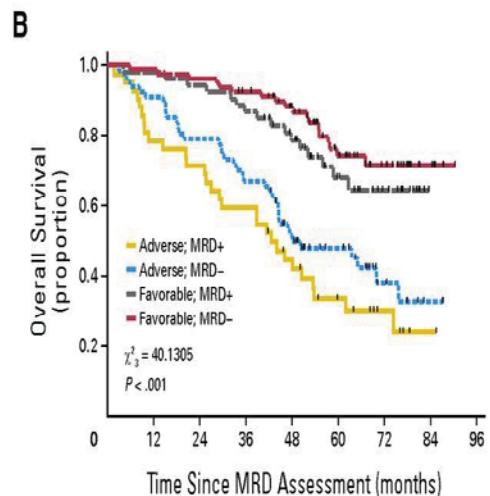
Getting to Minimal Residual Disease: New Definitions for CR



Minimal Residual Disease (MRD)

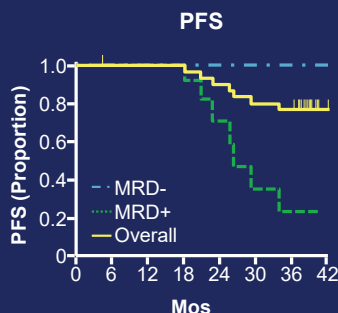
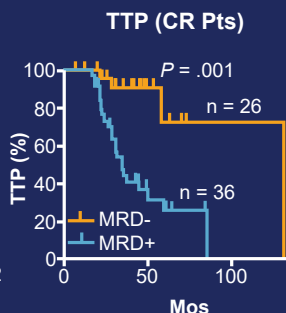
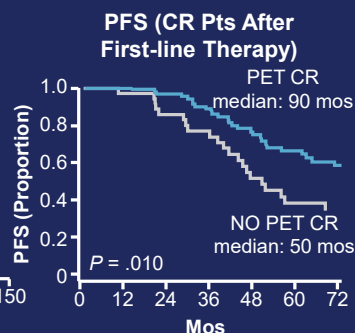


No. at risk									
Adverse; MRD+	42	18	6	2	1	1	1	0	
Adverse; MRD-	67	42	26	15	9	5	4	0	
Favorable; MRD+	53	38	31	25	12	7	3	0	
Favorable; MRD-	79	71	56	42	30	20	12	2	0



No. at risk									
Adverse; MRD+	42	33	30	25	17	10	5	1	0
Adverse; MRD-	67	61	53	45	31	20	8	2	0
Favorable; MRD+	53	52	50	46	38	21	13	0	
Favorable; MRD-	79	78	76	71	57	38	23	7	0

Methods for Assessing Minimal Residual Disease to Predict Outcome

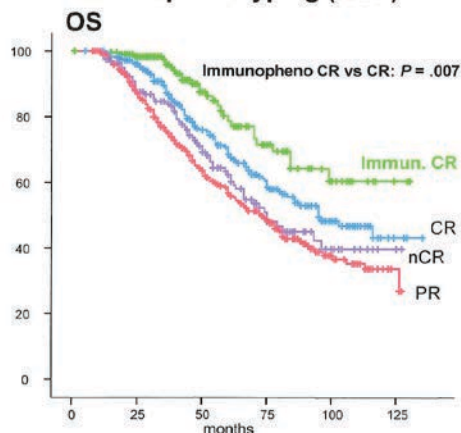
8-Color Flow^[1]Next-Gen Sequencing^[2]PET/CT^[3,4]

1. Roussel M, et al. J Clin Oncol. 2014;32:2712-2717. 2. Martinez-Lopez J, et al. Blood. 2014;123:3073-3079. 3. Zamagni E, et al. Blood. 2011;118:5989-95. 4. Zamagni E, et al. ASH 2013. Abstract 1936.

Immunophenotypic and Molecular Remission

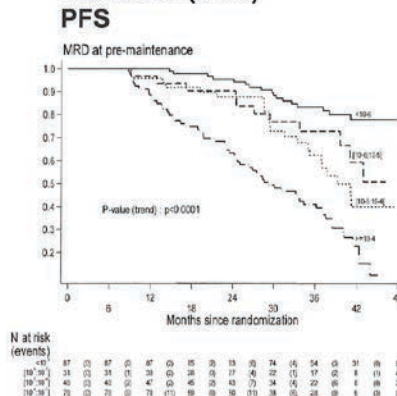
The Deeper the Response, the Longer the Survival

Immunophenotyping (NGF)



NGF, next generation flow; NGS, next generation sequencing
Paiva B, et al. Blood. 2008;112: Abstract 737.
Paiva B, et al. J Clin Oncol. 2011;29(12):1627-1633.

Molecular (NGS)



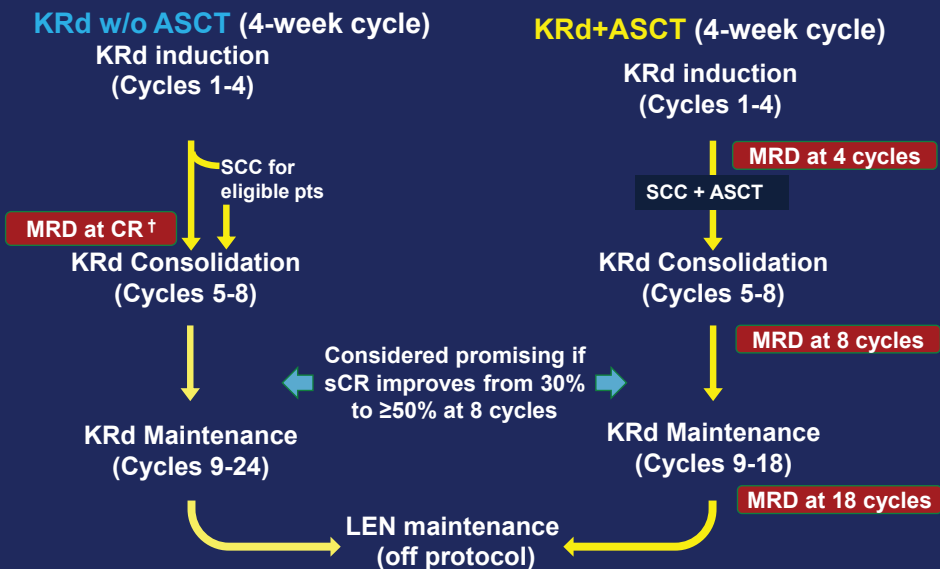
Avet-Loiseau H, et al. Blood. 2015;126: Abstract 191.

Improved Efficacy After Incorporating Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) into KRd Treatment With Carfilzomib (CFZ), Lenalidomide (LEN), and Dexamethasone (Dex) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma

Andrzej J. Jakubowiak, Noopur Raje, Ravi Vij, Donna Reece, Jesus G. Berdeja, David Vesole, Sundar Jagannath, Craig Cole, Malek Faham, Jennifer Nam, Leonor Stephens, Erica Severson, Andrea Revethis, Brittany Wolfe, Shaun Rosebeck, Sandeep Gurbuxani, Cara A. Rosenbaum, Jagoda K. Jasielec, Dominik Dytfeld, Kent Griffith, Todd M. Zimmerman



Treatment Schema



*All patients received 20 mg/m² on days 1-2 for cycle 1 only; MTD not reached (phase 2 dose=36 mg/m²)

[†]Or suspected ≥CR (exploratory)

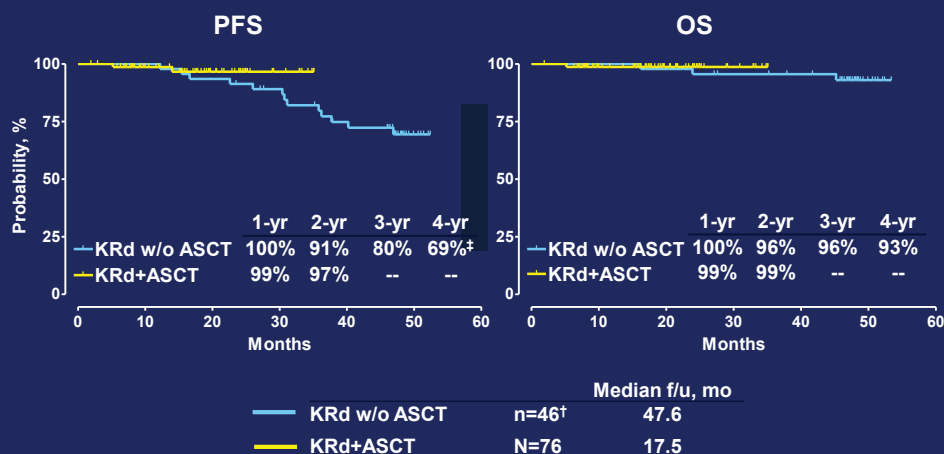
Baseline Characteristics

	KRd w/o ASCT N=53	KRd+ASCT N=76
Median age, years (range)	59 (35-81)	59 (40-76)
65 years, %	43.4	27.6
ECOG performance status, %		
0-1	88.7	94.7
Stage II/III, %		
ISS	60.4	56.6
D-S	86.8	84.2
Cytogenetic risk by FISH*, %		
High	33.3	36.0
Standard	66.7	64.0
Serum β_2-microglobulin		
≥ 3.5 mg/L, %	56.6	34.2

*Defined per IMWG

D-S, Durie-Salmon; FISH, fluorescence in situ hybridization; ISS, International Staging System.

Treatment Outcomes



2 patients progressed (1 during pre-ASCT period; 1 after discontinued from the study after ASCT)

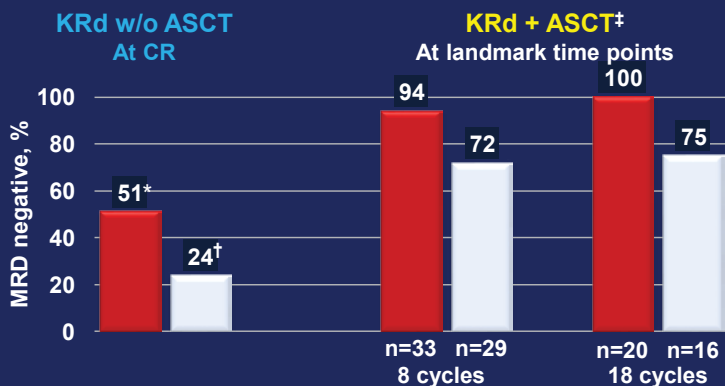
† Excludes 7 pts who discontinued to pursue ASCT

* Intent-to-treat (N=53), 4-year PFS 64%

At cut-off date 1/31/16

MRD Evaluation

Multiparameter Flow Cytometry (MFC) **Next generation sequencing (NGS)**
10 color Adaptive Biotechnologies
Sensitivity: $10^{-4} - 10^{-5}$ Sensitivity: 10^{-6}

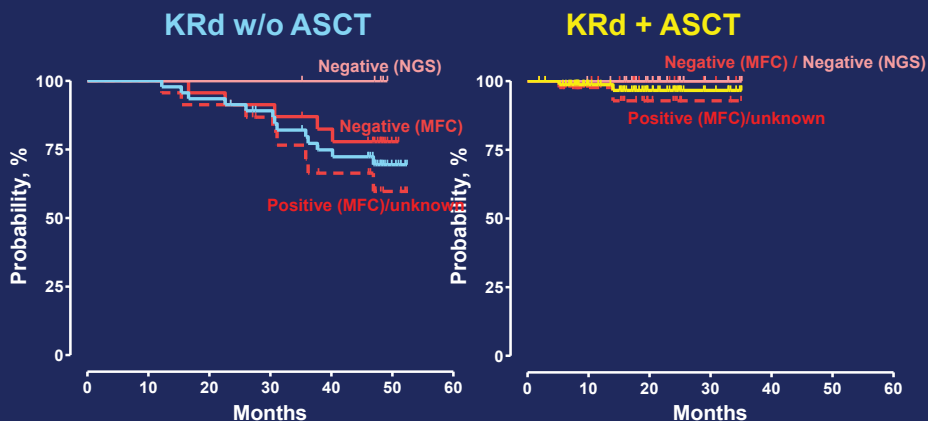


*Estimated rate based on 23 of 26 evaluated pts assessed for MRD by flow cytometry at CR/ suspected CR

† Actual rates in subgroup of pts evaluated for MRD at the end of 8 and 18 cycles regardless of level of response

† Estimated rate based on 6 of 16 patients evaluated by MFC and NGS

Treatment Outcomes – PFS by MRD Status



PFS Rate								PFS Rate		
n=23	1-yr	2-yr	3-yr	4-yr				n=31	1-yr	2-yr
	100%	91%	87%	78%	—	MRD negative (MFC)			100%	100%
n=23	100%	91%	71%	60%	- - -	MRD positive (MFC)/unknown		n=45	98%	93%

Conclusions

- KRd with and w/o ASCT show high rates of deep responses in NDMM, with CR rates appearing higher in KRd+ASCT
 - **sCR rate of 68% for KRd+ASCT vs 30% for KRd w/o ASCT** at the end of 8 cycles
- KRd treatment results in high rates of **MRD (-) disease**
 - **94% (MFC) and 72% (NGS)** - end of 8 cycles, **100% (MFC) and 75% (NGS)** - end of 18 cycles in KRd+ASCT, and **51% by MFC in KRd w/o ASCT** – best response
- Deep responses are associated with high rates of PFS and OS
 - **For KRd w/u ASCT**
 - For all pts **4-yr PFS is 69% and OS 93%**
 - For pts MRD (-) by MFC **78% and OS 100%**,
 - **For KRd+ASCT**
 - For all pts **2-yr PFS is trending higher than for KRd w/u ASCT, 97% vs 91%**
 - For MRD (-) pts **2-yr PFS 100% vs 91%**, respectively
 - All pts alive and 4-year rates too early to estimate

**Backbone for future therapies (eg, with mAbs)
in the pursuit of “curative” treatment approaches?**

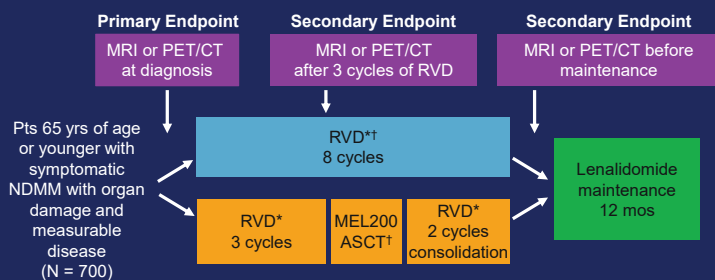
IFM-DFCI 2009: PFS by MRD

3-Yr PFS, %	MRD Negative (NGS) ($< 10^{-6}$)	MRD Positive (NGS) ($\geq 10^{-6}$)	P Value
All pts			
▪Premaintenance	83	53	$< .0001$
▪Postmaintenance	90	59	$< .0001$
Pts achieving CR			
▪Premaintenance	87	63	.0075
▪Postmaintenance	92	64	$< .0001$

- ▶ Many pts MRD negative by FCM were MRD positive by NGS (51% premaintenance, 38% postmaintenance), with similar trends in PFS
- ▶ 13 of 26 pts with t(4;14) achieved MRD negativity; none with del(17p)

IFM/DFCI 2009: Phase III Study Design

► Phase III randomized study (N = 134 in IMAJEM analysis)



*RVD: bortezomib 1.3 mg/m² IV on Days 1, 4, 8, 11 + lenalidomide 25 mg on Days 1-14 + dexamethasone 40 mg on Days 1, 8, 15.

†Included PBSC collection with cyclophosphamide 3 g/m² + G-CSF after cycle 3.14

Avet-Loiseau H, et al. ASH 2015. Abstract 191.

IMAJEM: Study Endpoints

- Primary endpoint: diagnosis and staging
 - Comparing modalities in terms of number of bone lesions at diagnosis
- Secondary endpoint: prognostic impact after 3 cycles of induction therapy and before maintenance
 - Determine relationship between PFS/OS and PET or MRI negativity
- All MRIs and PET/CT scans centrally reviewed by 2 radiologists and 2 nuclear medicine physicians blinded to treatment arm

Moreau P, et al. ASH 2015. Abstract 395.

IMAJEM Primary Endpoint: Diagnosis and Staging

- MRI of spine and pelvis and whole-body PET/CT equally effective in determining bone involvement at diagnosis (McNemar test = .94; $P = .33$)

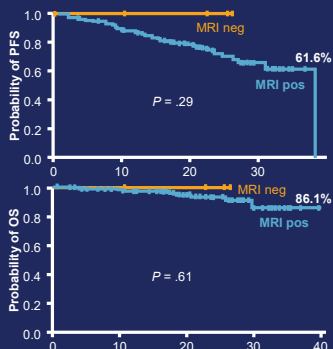
Response, n (%)	MRI	PET/CT
Positivity	127 (94.7)	122 (91)
▪ Focal lesions	46 (34)	44* (33)
▪ Homogeneous diffuse infiltration	41 (31)	12 (9)
▪ Combined diffuse infiltration + focal lesions	35 (26)	66 (49)
▪ Variegation + inhomogeneous BM	5 (4)	NR
▪ Extramedullary disease	NR	10 (7.5)
Normal bone	7 (5)	12 (9)

*Median number of focal lesions = 3 (range: 0 to > 10); median $SUV_{max} = 4.1$ (range: 1.5-28.4).

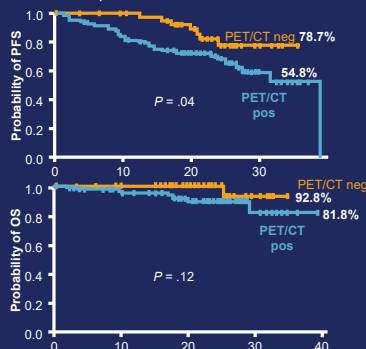
Moreau P, et al. ASH 2015. Abstract 395.

IMAJEM Secondary Endpoint: Prognostic Impact After 3 Induction Cycles

- Negative MRI (3% of pts) not predictive of survival



- Negative PET/CT (32% of pts) associated with improved PFS, not OS



Moreau P, et al. ASH 2015. Abstract 395. Reproduced with permission.

IMWG Criteria for MRD in Multiple Myeloma

IMWG MRD-Negative Criteria
(requires CR)

Response Subcategory	Response Criteria
Sustained MRD-Negative	MRD negative in the marrow (next-generation flow or next-generation sequencing) and by imaging as defined below, confirmed one year apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (eg, MRD negative @ 5 years, etc)
Imaging MRD-Negative	MRD negative as defined below (next-generation flow or next-generation sequencing) PLUS Disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding PET/CT
Flow MRD-Negative	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by next-generation flow cytometry on bone marrow aspirates using the EuroFlow standard operation procedure for MRD detection in MM (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells or higher
Sequencing MRD-Negative	Absence of clonal plasma cells by next generation sequencing on bone marrow aspirates in which presence of a clone is defined as less than 2 identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of bone marrow aspirates using the Lymphosight® platform (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells or higher

Kumar SK, et al. *manuscript submitted*

Role of MRD Assessment

- Remains a research tool, but indications are that lower levels of MRD predict for better outcomes
 - Can contribute to better definition of response
 - Potential to monitor efficacy of therapy
- Best, easily exportable method (EuroFlow, PCR, NGS) and optimal time point is still under investigation
- Even pts who achieve MRD- state can relapse, so all may not be able to stop therapy
- Unsure if changing therapy based on depth of response alters survival outcomes, unsure of next steps for MRD-



Management of High Risk Cytogenetics

mSMART 2.0: Classification of Multiple Myeloma

High Risk

FISH

- Del 17p
- t (14;16)
- t (14;20)

GEP

- High risk signature

Intermediate Risk

FISH

- t (4;14)
- 1q gain

Complex karyotype

- Metaphase deletion 13 or hypodiploidy

High PC S-Phase

Standard Risk

All others including

- Hyperdiploidy
- Trisomies
- t (11;14)
- t (6;14)

mSMART=Stratification for Myeloma And Risk-adapted Therapy.
FISH=Fluorescence in situ hybridization.
GEP=gene expression profiling.

Summary of Cytogenetic Risk Features: IMWG

	High-risk	Standard-risk
Cytogenetic abnormality	FISH: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17/17p), gain(1q)	All others including: FISH: t(11;14), t(6;14)
	Nonhyperdiploid karyotype Karyotype del(13)	
	GEP: high-risk signature	

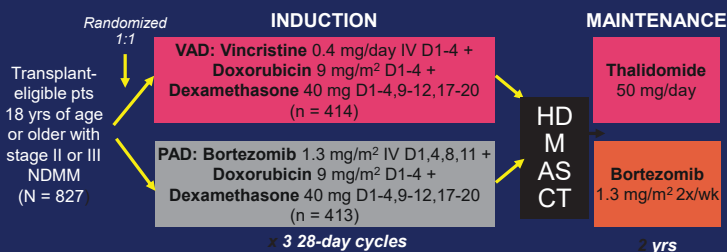
Sonneveld Blood. 2016; 127: 2955-2962

Survival of high-risk genetic subgroups in randomized, controlled clinical trials of newly diagnosed MM: effect of treatment modalities and novel drugs

FISH	N1/N2	End point	Arm 1	Arm 2	Arm 1 (%)	Arm 2 (%)	Comment	Ref
t(4;14)	26/24	3-y OS	PAD/ASCT/thalidomide ^a	VAD/ASCT/bortezomib ^a	44	66	HOVON65/GMMG-HD4	15
	98/106	4-y OS	VAD	VD	32	63 ^a	IFM-2005	68
	21/23	2-y OS	Thalidomide ^a	Placebo ^a	67	87	TT2	18
	21/29	2-y OS	Thalidomide-TT2	Bortezomib TT3	67	97 ^a	TT2 vs TT3	70
Del(17p)	21/16	3-y OS	VAD/ASCT/thalidomide	PAD/ASCT/bortezomib ^a	17	69 ^a	HOVON65/GMMG-HD4	15
	119/54	4-y OS	VAD	V D	36	50	IFM-2005	68
Nonhyperdiploid	92	3-y OS	VTD	VMP	53	72 ^a	PETHEMA	63
Unfavorable FISH	152/141	3-y OS	CTD	VAD-cyclophosphamide	58	56	MRC IX intensive	62
	96/90	3-y OS	CTD	Placebo MP	34	26	MRC IX nonintensive	61
	99/98	3-y OS	Thalidomide	Placebo	45	69 ^a	MRC IX maintenance	39

HOVON-65/GMMG-HD4: Study Design

- ▶ Randomized, open-label phase III trial



- ▶ HDM 200 mg/m²: 1 cycle for HOVON, 2 cycles for GMMG
- ▶ Primary endpoint: PFS adjusted for ISS stage
- ▶ Secondary endpoints: Response after induction, HDM and on protocol; OS from randomization; safety; PFS from HDM

Sonneveld P, et al. J Clin Oncol. 2012;30:2946-2955. Sonneveld P, et al. ASH 2015. Abstract 27.

HOVON-65/GMMG-HD4: Double ASCT/HDM Subgroup Analysis II: OS

Survival by Subtype, %*	PAD/Bort (n = 413)		VAD/Thal (n = 414)	
	Yes	No	Yes	No
Renal impairment (96 mos)	47	48	12	42
	(P = .6)		(P < .001)	
t(4;14)	33	64	52	75
	(P = .02)		(P = .01)	
amp(1q)	57	79	43	70
*60 months unless otherwise indicated.	(P < .007)		(P < .001)	
del(17p)	65	72	18	66
	(P = .5)		(P < .001)	

Sonneveld P, et al. ASH 2015. Abstract 27.

HOVON-65/GMMG-HD4: Conclusions

- ▶ Investigators conclude that:
 - ▶ Long-term follow-up confirmed PFS, OS benefit of bortezomib-based treatment in transplant-eligible newly diagnosed MM
 - ▶ Bortezomib + 2 cycles of HDM and ASCT improves OS, but not PFS, compared with single cycle of HDM
 - ▶ 96-mo OS: 42% (single cycle) vs 55% (double cycle); HR: 0.071 (95% CI, 0.54-0.94; P = .018)
 - ▶ Prolonged bortezomib treatment largely abrogates negative effect of some risk factors
 - ▶ Benefit for pts with del(17p) and renal impairment
 - ▶ Limited benefit for pts with t(4;14) or amp(1q)

Sonneveld P, et al. ASH 2015. Abstract 27.

IMWG Consensus Opinion on Treatment of High Risk Multiple Myeloma

- Thalidomide: does not abrogate adverse cytogenetics
- Bortezomib: Partly overcomes adverse effect of t(4;14) and possibly del(17p) on CR, PFS and OS
 - No effect in t(4;14) combined with del(17p)
 - VMP may partly restore PFS
- Lenalidomide/Pomalidomide: Lenalidomide partly improves t(4;14) and del(17p) on PFS but not OS in TE*; no data supporting IMiDs in non-TE. Promising result os POM in RRMM
- PI plus lenalidomide: Greatly reduces adverse effect of t(4;14) and del(17p) in NDMM.

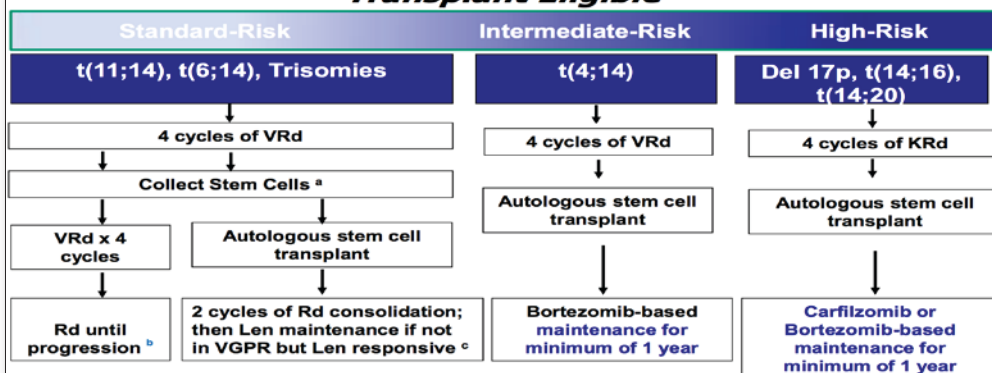
TE = Transplant eligible

IMWG Consensus Opinion on Treatment of High Risk Multiple Myeloma

- ASCT: Standard therapy for TE NDMM.
 - Double ASCT combined with bortezomib may improve PFS in t(4;14) and/or del(17p)
 - Double ASCT is recommended for patients with high risk cytogenetics
- AlloSCT: Minimal data
 - AlloSCT or Auto-AlloSCT may improve PFS in t(4;14) or del(17p)
 - -Results better at early stage of the disease



mSMART – Off-Study *Transplant Eligible*

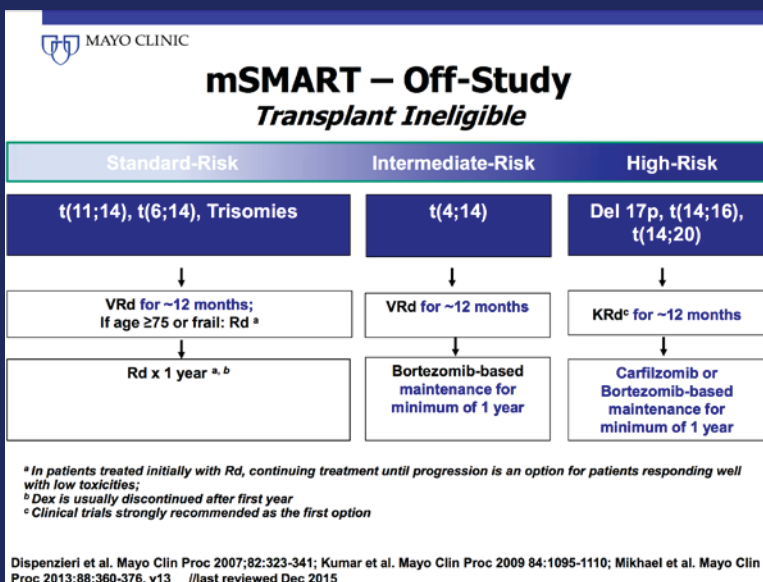


^a If age >65 or > 4 cycles of VRd Consider G-CSF plus cytoxan or plerixafor

^b Continuing Rd for patients responding to Rd and with low toxicities

^c Consider risks and benefits; if used, consider limited duration 12-24 months

Dispenzieri et al. Mayo Clin Proc 2007;82:323-341; Kumar et al. Mayo Clin Proc 2009 84:1095-1110; Mikhael et al. Mayo Clin Proc 2013;88:360-376. v13 //last reviewed Dec 2015





Jo Caers, MD, PhD

Graduated in 1999 at the Vrije Universiteit Brussel (Brussels, Belgium). During his medical studies, prof. Ben Van Camp brought him into contact with the myeloma research program. After starting a fellowship in internal medicine, he joined the Laboratory of Hematology and Immunology (headed by Karin Vanderkerken) to start a research project on the biology of multiple myeloma (MM). During his doctoral work, he investigated new players, i.e. osteopontin and bone marrow adipocytes, in the biology of MM. In addition, he investigated the involvement of an angiogenic tetrapeptide AcSDKP and its precursor protein (thymosin-beta4) in regulating MM cell proliferation. Finally, he studied the effects of a novel cytotoxic agent Aplidin on cell proliferation, cell cycle progression, in vivo tumor progression and MM-induced angiogenesis. Jo Caers obtained his doctoral degree in 2009. Meanwhile he finished his formation in hematology at the Saint-Luc Hospital (Université Catholique de Louvain).

In 2008, he joined the Hematology Department of the Academic Hospital of Liège (CHU Liège). Given his interest in MM, he became implicated in the daily care of MM patients. He joined national and international steering committees (International Myeloma Working Group, Intergroupe Francophone Du Myélome) that work on the diagnosis of MM and related plasma cell malignancies and participated in the development of guidelines on the management of MM precursor diseases: MGUS and smoldering multiple myeloma. He joined two working groups that defined the diagnosis and treatment of plasma cell leukemia and high-risk multiple myeloma. Together with renowned experts in the field, he also reviewed the different imaging techniques to diagnose MM. Finally, he also participated to a major revision of the diagnostic criteria of MM and is heading an international project on the management of solitary plasmacytoma.

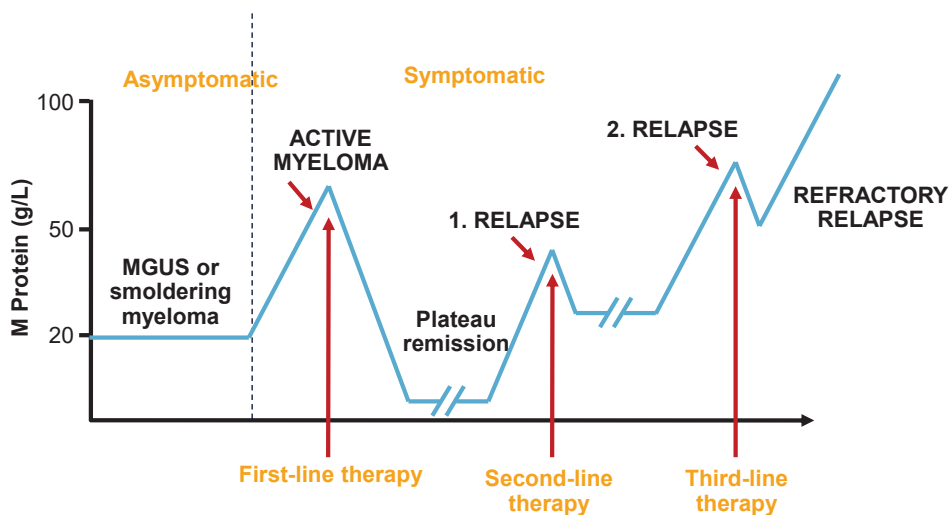
His current research topics are: myeloma-related bone disease, imaging of myeloma disease, preclinical studies on anti-myeloma agent.



Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in 2016

Pr Dr Jo Caers

Natural History of Multiple Myeloma





Recommended minimal work-up at relapse

- Medical history and physical examination
- Hemogram
- Biochemistry: creatinine, clearance, LDH, calcium
- Protein studies
 - Total serum protein and serum electrophoresis
 - 24h urine protein electrophoresis
 - Serum and urine immunofixation
 - (free light chains)
- Bone marrow aspirate ± biopsy: non secretory, myelodysplasia
- Imaging CT, MRI or PET/CT

- Clinical relevance of B2-microglobulin and ISS are not clear at time of relapse
- FISH analysis should be performed if
 - not available at diagnosis
 - Normal at diagnosis

Dimopoulos et al. Blood 2011 117 (18) 4701-4705

Definition of clinical relapse

- Any of the following criteria in 2 consecutive measurements separated by 2 months
- 25% increase from baseline in the M-component
- absolute increase in M-Protein > 0.5g/dl,
absolute increase in urine M-protein > 200 mg/d,
- difference between involved and uninvolved free light chain levels (absolute increase must be >10 mg/dl)

Laubach et al. Leukemia. 2016 May;30(5):1005-17

Definition of clinical relapse

- Development of new soft-tissue plasmacytomas or bone lesions.
- Definite increase ($\geq 50\%$) in size of existing plasmacytomas or bone lesions
- Hypercalcemia ($\geq 11,5$ mg/dl $\approx 2,875$ mmol/L)
- Decrease in hg of ≥ 2 g/dl or below 10 g/dl because of myeloma
- Rise in serum creatining by ≥ 2 mg/dl due to myeloma
- Hyperviscosity requiring therapeutic intervention

Indicators for Treatment of Relapsed Myeloma

- Consider watch and wait for
 - Indolent, slow increase of biochemical relapse and absence of mild organ involvement; frequent controls
- Consider immediate treatment for
 - Significant biochemical/paraprotein progression/relapse
 - Previous aggressive presentation/clinical behaviour
 - Increasing M-protein, particularly light chains in urine
 - Anemia
 - Unexplained serious subjective complaints

Factors relevant for treatment selection

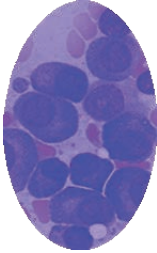


Patient-related



- Age and Frailty score
- WHO performance status
- Co-morbidities
- Transplant eligibility
- Residual or late effects of prior therapies
- Pre-existing (peripheral) neuropathy and/or thrombotic events

Disease-related



- Type and risk status of the initial disease
- Response and response duration with prior therapies
- Presence of refractory or extramedullary disease
- Aggressiveness of current relapse

Treatment-related



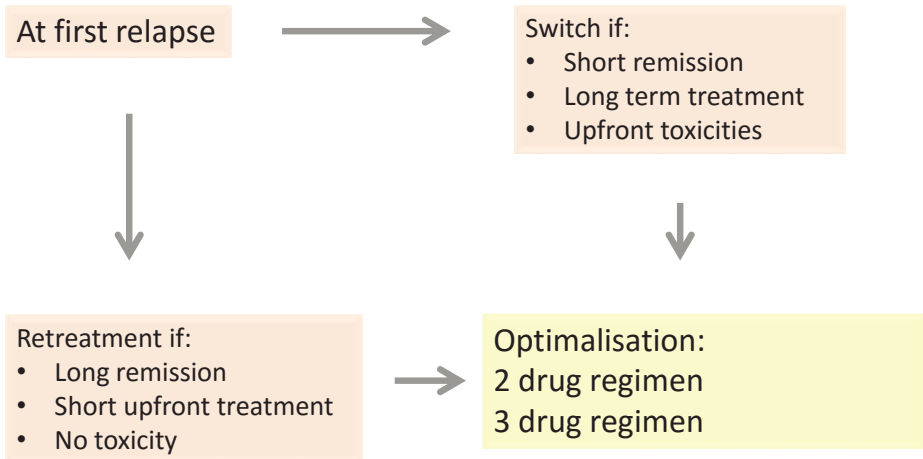
- Response to prior therapies
- Previous use of Imids, Proteasome inhibitors, alkylators
- Prior autologous stem cell transplantation
- Dual or triple drug combinations
- Bone marrow reserve
- Expected efficacy & toxicity
- Availability, cost and management
- Expectations of the patient

Patient-specific		Disease-specific		Treatment-specific	
Age	Consider ASCT in younger patients	Good Prognosis	Retreatment with effective first line	Significant response/PFS with well tolerated drug	Consider retreatment
Neuropathy	Avoid bortezomib and thalidomide. If not, give bortezomib weekly and SQ	Symptomatic or rapidly progressive	Switch drug class, use novel agents	Insufficient response to prior treatment	Switch drug class, and change regimen
Nephropathy by light chains	Use bortezomib combination or lenalidomide at adapted dose	High risk cytogenetics	Use bortezomib combinations	All common regimens exploited	Consider DCEP, DT-PACE, ...

Important questions at the start of treatment of relapsed myeloma

- Is **retreatment** with novel agents feasible
- When should treatment be **switched** to another class of agents?
- What are the treatment strategies for patients with **co-morbidities or complications**?
- When should we use single agent versus **drug combinations**?

Treatment strategy for MM at first relapse



Retreatment with Imids

Mayo Clinic Prospective Database Study

Patient characteristics and responses at retreatment with lenalidomide or thalidomide				
Initial > repeat Imid	Len – Len (48)	Len-Thal (11)	Thal-Len (58)	Thal-Thal (23)
Median prior therapies	2	1	2	2
Median time from diagnosis (months)	26	13	31	23
ORR %	54	20	48	30
≥ VGPR %	45	-	33	-
Median TTP (months)	16	3	9	6

Len-Len	MM-009 and MM-010 trials (ORR 61%) ¹
Thal-Len	ORR 56.2% ² , 61.5% ³
Thal - Thal	Thal-Dex 55% ⁴ Thal monotherapy 29% ⁵

¹ Dimopoulos MA et al Leukemia 2009; 23:2147-52² Gullerfelt T et al. Eur J Cancer. 2011; 47: 814-8³ Wang et al. Blood. 2006; 112:4445-51⁴ Dimopoulos MA et al Ann Oncol 2001;12:991-5⁵ Glasmacher et al. Br J Haematol. 2005; 132: 584-93

Adding of extra drug to existing combination

- Revlimid/Endoxan/Prednisone was feasible and effective in a retrospective pilot with 14 heavily pre-treated len-dex refractory myeloma patients (van de Donk, BJH 2010)
- However, the optimal dose of LEN with continuous oral cyclophosphamide and prednisone has not yet been defined

	Cohort	Lenalidomide	Cyclophosphamide	Prednisone mg
	1	10	100	20
	2	15	50	20
	3	15	100	20
	4	25	50	20
	5	25	100	20

Rev-Endoxan-Pred (Phase 1 / 2)

- REP was feasible and effective in a retrospective pilot with 14 heavily pre-treated len-dex refractory myeloma patients (van de Donk, BJH 2010)
- However, the optimal dose of LEN with continuous oral cyclophosphamide and prednisone has not yet been defined

	All patients n=21	LEN and BOR refractory patients n=16	Patients with high-risk MM by FISH analysis n=9
VGPR	33%	31%	44%
≥ PR	67%	69%	78%
≥ MR	76%	75%	89%
≥ SD	86%	88%	89%
Mean PFS	6.3 m		
Mean OS	15.5 m		

Nijhof I et al. ASH 2013:abstract 287

Meta-analysis of bortezomib retreatment

- Systemic literature review indentified 23 studies (n= 1051) of bortezomib retreatment

Parameter	Outcome	Len-Dex
Overall response rate	39 %	61 %
Relapsed patients	57 %	
Refractory patients	23 %	
Median time to progression	7,5 m	13,4 m
Median PFS	5,8 m	
Median overall survival	16,6 m	

Knopf KB et al. Blood 2012 120 #1863

Dimopoulos MA et al Leukemia 2009; 23:2147-52

Treatment-related



- Response to prior therapies
- Previous use of Imids, Proteasome inhibitors, alkylators
- Prior autologous stem cell transplantation
- Dual or triple drug combinations
- Bone marrow reserve
- Expected efficacy & toxicity
- Availability, cost and management
- Expectations of the patient

2015-2016 arrival of potent triplet therapies



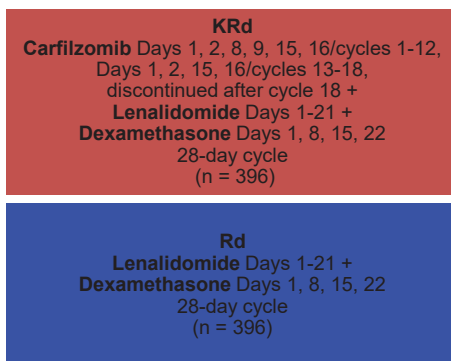
- Carfilzomib-Lenalidomide-dex
- Elotuzumab-Lenalidomide -dex
- Ixazomib-Lenalidomide-dex

Aspire: KRd vs RD

- Planned interim analysis of a randomized, open-label phase III trial

Stratified by β_2 -microglobulin, prior bortezomib, and prior lenalidomide

Pts with relapsed or progressive MM,
1-3 prior treatments with $\geq$ PR in
 $\geq$ 1 prior regimen,
ECOG PS 0-2, and
CrCl $\geq$ 50 mL/min
(N = 792)



Until PD or unacceptable toxicity

Carfilzomib: 20 mg/m² Days 1, 2 of cycle 1; 27 mg/m² thereafter. Lenalidomide: 25 mg.
Dexamethasone: 40 mg.

Stewart AK, et al. N Engl J Med. 2015;372:142-152.

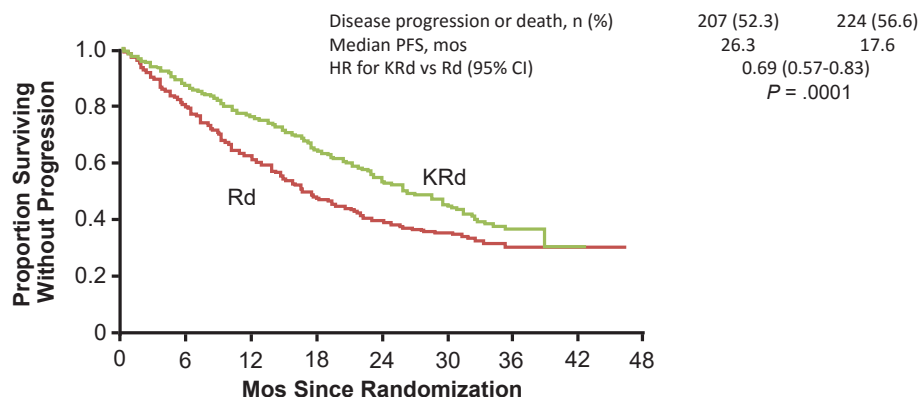
ASPIRE: Responses in ITT Population

Response	KRd (N = 396)	Rd (N = 396)	P Value
$\geq$ CR, %	31.8	9.3	< .001
▪ sCR	14.1	4.3	
▪ CR	17.7	5.1	
$\geq$ VGPR% %	69.9	40.4	< .001
SD or PD, %	3.5	14.9	
Median TTR, mos	1.0	1.0	
Median DoR, mos (95% CI)	28.6 (24.9-31.3)	21.2 (16.7-25.8)	

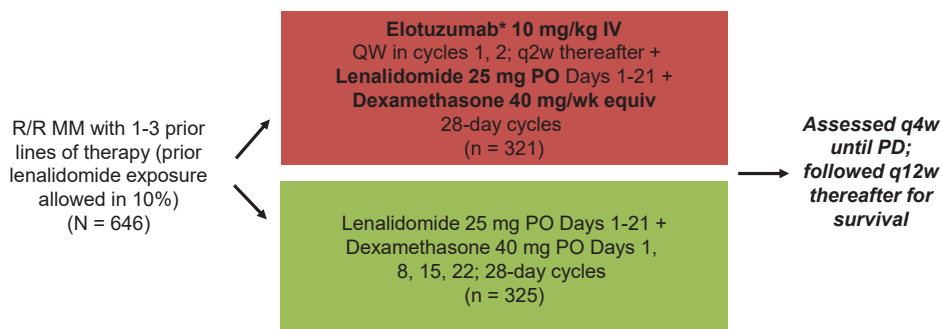
- Significant improvement in ORR in KRd arm vs Rd (87.1% vs 66.7%, respectively; $P < .001$)

ASPIRE: PFS

- Significant improvement in PFS in KRd arm vs Rd arm



- Randomized, open-label, multicenter international phase III trial



*Premedication administered before elotuzumab.

- Primary endpoints: PFS, ORR
- Secondary endpoints: OS (data not mature), DoR, QoL, safety

ELOQUENT-2: Efficacy

Outcome	Elotuzumab + Len/Dex (n = 321)	Len/Dex (n = 325)	HR (95% CI)
PFS			
▪ Median, mos	19.4	14.9	0.73 (0.60-0.89; P = .0014)
▪ 1 yr, %	68	57	
▪ 2 yrs, %	41	27	
▪ 3 yrs, %	26	18	
Median time to next treatment, mos	33	21	0.62 (0.50-0.77)
ORR, %	79	66	
Interim OS, mos	43.7	39.6	0.77 (0.61-0.97; P = .0257)

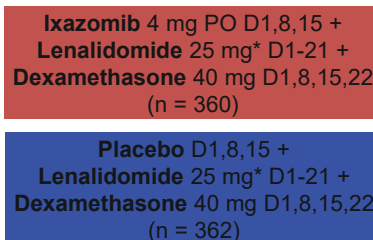
- PFS benefit seen with elotuzumab in all predefined subgroups

TOURMALINE-MM1: Study Design

- Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial^[1]

*Stratified by prior therapy (1 vs 2-3),
ISS stage (I-II vs III), and prior PI
exposure (yes vs no)*

R/R MM pts with
measurable disease;
1-3 prior treatments;
CrCl ≥ 30 mL/min;
not refractory to PIs or
lenalidomide
(N = 722)



**28-day cycles
until PD or
unacceptable
toxicity**

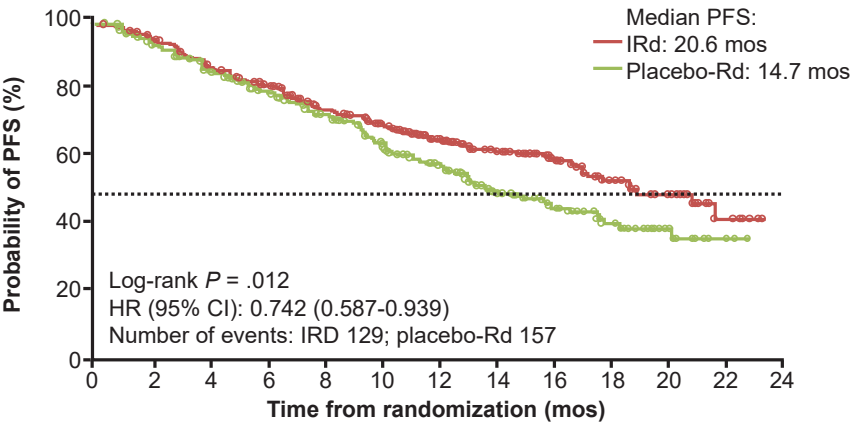
- Primary endpoint: PFS by IRC per IMWG criteria^[2]
- Secondary endpoints (data not yet mature): OS, OS in del(17p) pts

*10 mg for pts with CrCl ≤ 60, or ≤ 50 mL/min.



TOURMALINE-MM1: PFS

- Addition of ixazomib to Rd resulted in 35% improvement in PFS vs Rd alone



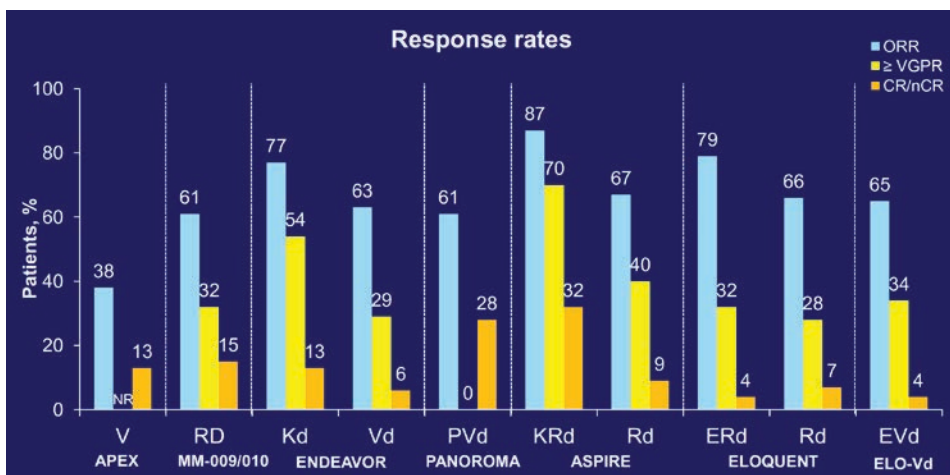
- PFS benefit with ixazomib seen in all prespecified subgroups, including cytogenetic high risk, PI and IMiD exposed

Moreau P, et al. ASH 2015. Abstract 727.

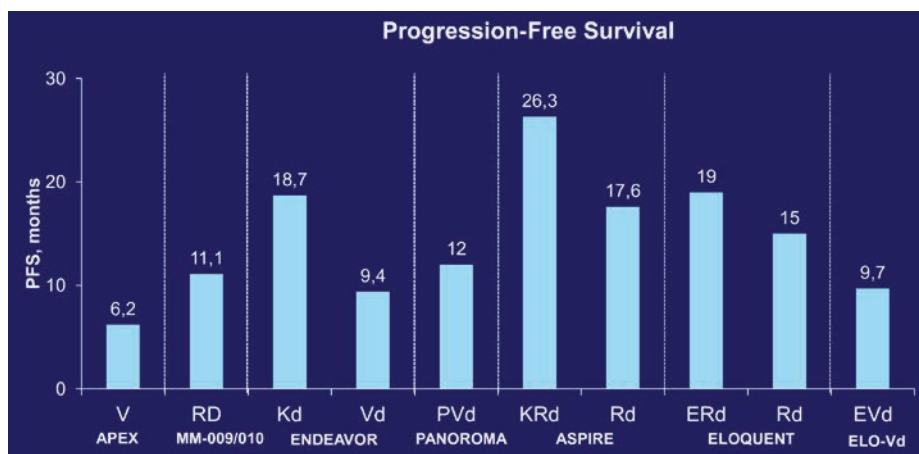
TOURMALINE-MM1: Efficacy

	IRd (n = 360)	Rd (N = 362)	HR / OR (IRd vs Rd)	P-value
Confirmed ORR (≥ PR)	78.3	71.5	OR, 1.44	0.035
CR+VGPR	48.1	39.0	OR, 1.45	0.014
CR	11.7	6.6	OR, 1.87	0.019
PR	66.7	64.9	-	-
VGPR	36.4	32.3	-	-
Median time to first response, mos	1.1	1.9	-	-
Median duration of response, mos	20.5	15.0	-	-
Median TTP, mos	21.4	15.7	HR, 0.712	0.007

Response rates across studies



Progression free survival



Treatment for standard risk

1 st line Tx VMP		1 st line Tx LenDex		1 st line Tx VTD/VCD	
2 nd line Tx		2 nd line Tx		2 nd line Tx	
<u>Indolent</u> Rd (Frail) Kd (if Rd)	<u>Aggressive</u> KRd (very fit) ERd (fit) IRd (between KRd and ERd)	<u>Early</u> VCD or Kd	<u>Late</u> Len+ cyclo+pred Kd or VCD/VMP	<u>PFS>24m</u> 2 nd ASCT	<u>PFS<24m</u> KRd ERd/IRd Rd
3 rd line Tx		3 rd line Tx		3 rd line Tx	
Pom based ± cyclo or PI Kd could be an option		Pom based ± cyclo		Pom based ± cyclo Kd if Rd in 2 nd line	
4 th Line Tx		4 th line Tx		4 th line Tx	
Kd if Pomdex in 3 rd line Pom based if Kd in 3 rd line		Difficult to predict		Difficult to predict	

Daratumumab to be used ASAP

Treatment for high risk

1 st line Tx VMP		1 st line Tx LenDex		1 st line Tx VTD/VCD	
2 nd line Tx		2 nd line Tx		2 nd line Tx	
<u>FIT</u> KRd (IRd)	<u>FRAIL</u> Rd (ERd)	<u>FIT</u> Kd (Id)	<u>FRAIL</u> Id (Kd)	KRd	
3 rd line Tx		3 rd line Tx		3 rd line Tx	
Dara or Pom based regimen		Daratumumab		Difficult to predict Pom based regimen	
4 th Line Tx		4 th line Tx		4 th line Tx	
Tx option that has not been used yet		Difficult to predict		Difficult to predict	

Daratumumab to be used ASAP





Jorge J. Castillo, MD

Dr. Castillo is the Assistant Professor of Medicine at Harvard Medical School. He was born in the northern coast of Peru. He received his medical degree in Mexico City, and completed his Medicine and Hematology and Oncology training in New England. For the last two years, Dr. Castillo has been appointed as an Assistant Professor at Harvard Medical School and his clinical practice focuses exclusively on patients with Waldenström Macroglobulinemia. He is currently the principal investigator for a series of clinical studies evaluating highly effective non-chemotherapeutic approaches for Waldenström Macroglobulinemia.

How I treat Waldenström Macroglobulinemia in 2016



Jorge J. Castillo, MD
Assistant Professor of Medicine
Harvard Medical School
Jorgej_castillo@dfci.harvard.edu

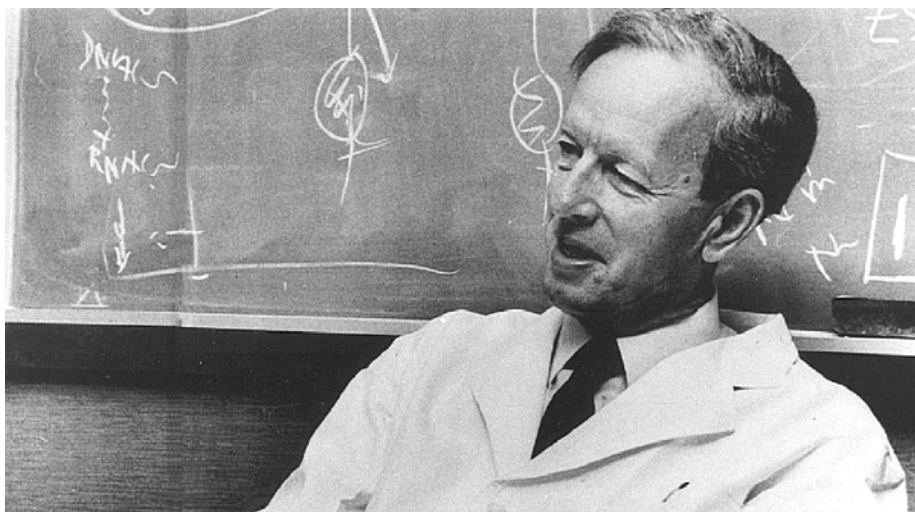
Disclosures

Consulting

- Otsuka Pharmaceuticals
- Biogen IDEC
- Alexion Pharmaceuticals

Research Funding

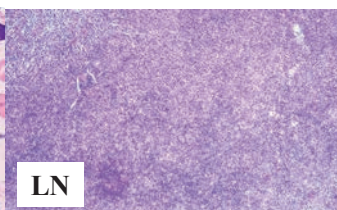
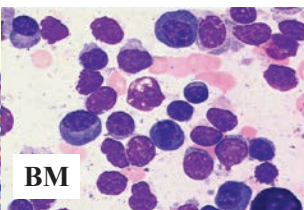
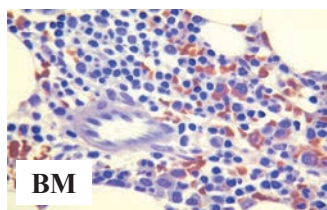
- Millennium Pharmaceuticals
- Gilead Sciences
- Pharmacyclics Inc.
- Abbvie Inc.



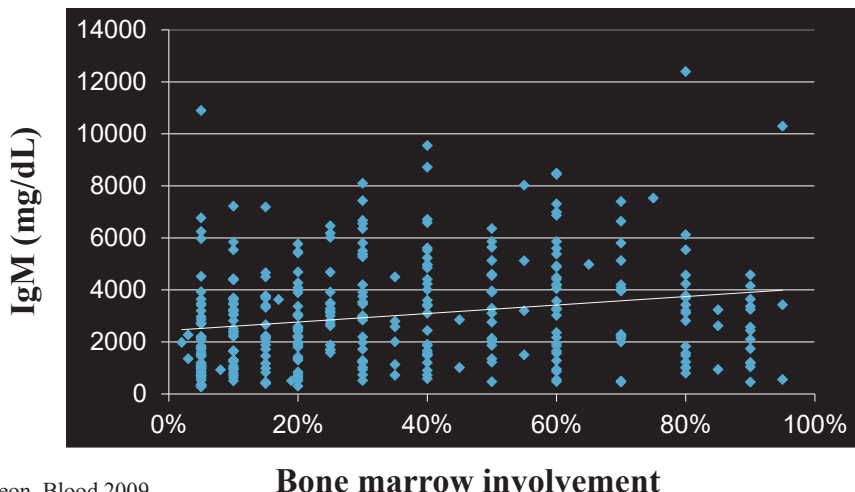
Waldenström's Macroglobulinemia – first described by Jan Gosta Waldenström in 1944.

Lymphoplasmacytic Lymphoma

- Cellular Morphology: lymphocytes, lymphoplasmacytic cells, plasma cells
- BM Pattern: interstitial with diffuse or nodular infiltrates with excess mast cells associated with lymphoid aggregates.
- LN/SP: diffuse pattern



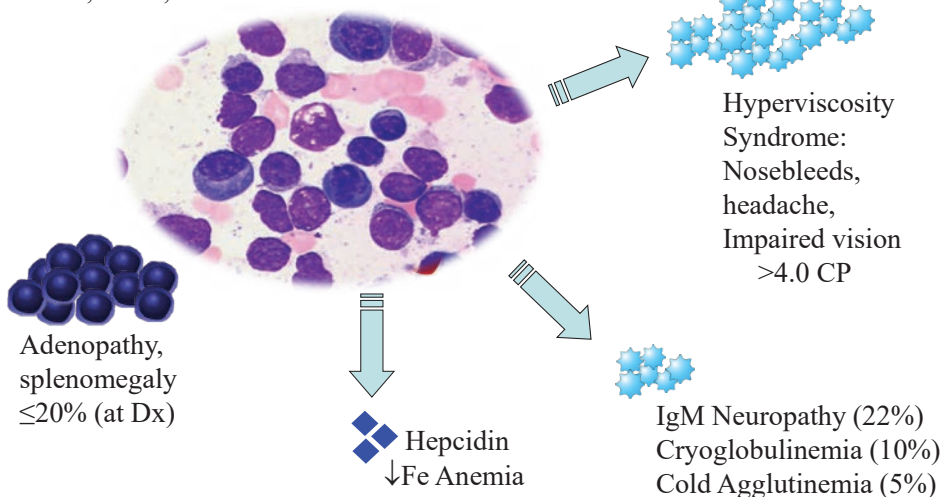
No relationship between serum IgM levels and BM involvement in WM



Treon, Blood 2009

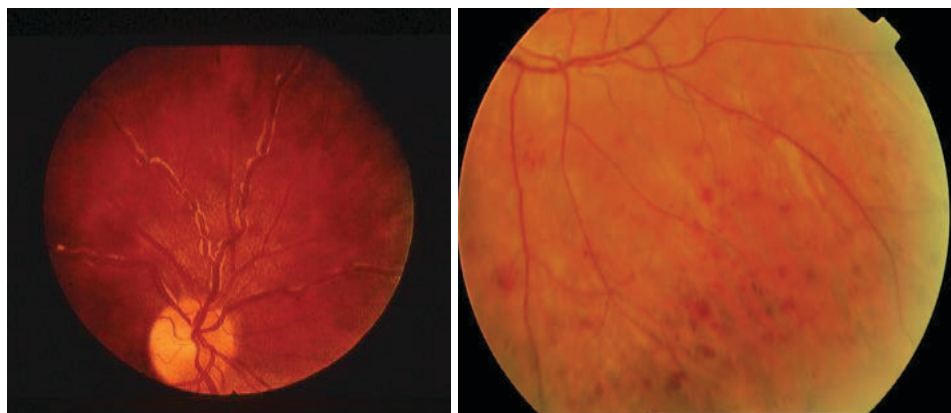
Manifestations of WM Disease

↓HCT, ↓PLT, ↓WBC



Treon, Hematol Oncol 2013

Hyperviscosity Related Retinal Changes in WM



- Retinal vein dilatation seen IgM >4,000 mg/dL
- Retrograde flow and hemorrhages >6,000 mg/dL

Stone, Clin Lymphoma 2005; Menke, Arch Ophthalmol 2006.

Cryoglobulinemia in a patient with Waldenström macroglobulinemia

Pre-Pheresis



Post-Pheresis



Peripheral Neuropathy in WM

- 20% of WM patients; more often in patients with IgM <1,000
- Demyelinating
 - Antibodies anti-MAG, anti-GM1
- Axonal
 - Amyloidosis
 - Diabetes, HIV, thyroid disease, B12
- Small fiber neuropathy



Treon et al, ASCO 2010.

Photomicrograph Courtesy Todd Levine, MD

NCCN Guidelines for Initiation of Therapy in WM

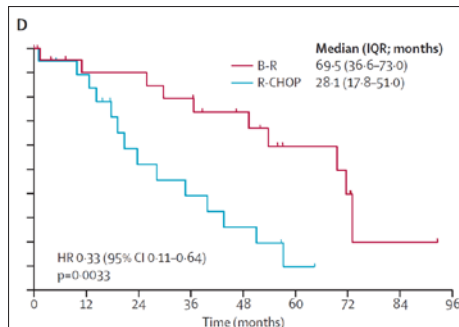
- Hb ≤ 10 g/dL on basis of disease
- PLT $< 100,000$ mm³ on basis of disease
- Symptomatic hyperviscosity (> 4.0 cp)
- Moderate/severe peripheral neuropathy
- Symptomatic lymphadenopathy or hepatosplenomegaly
- Symptomatic cryoglobulins, cold agglutinins, autoimmune-related events, amyloidosis.

Kyle, Semin Oncol 2003; Anderson, JNCCN 2016.

Bendamustine and rituximab

Subset analysis RCT

- Bendamustine-R (N=22) vs. CHOP-R (N=19)
- Good option for patients with lymphadenopathy or enlarged liver/spleen
- ORR 80%; CR 20%
- PFS 69 months



Rummel, Lancet 2013
Treon CLML 2011

Adverse events

Potential stem cell toxicity

Cytopenias

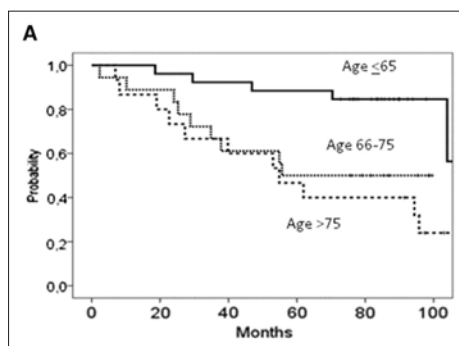
Infusion reactions

0.5-1% risk of secondary leukemia

Cyclophosphamide-based therapy

Phase II studies

- Combined with rituximab and dexamethasone (CDR)
- Widely available
- Well tolerated
- ORR 83%; CR 7%
- Median PFS 3 years when given upfront



Adverse events

- Alopecia
- Cytopenias
- 1% risk of secondary leukemia

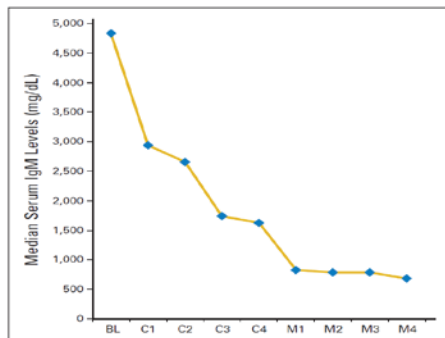
Dimopoulos, JCO 2007
Buske, Leukemia 2009
Kastritis Blood 2015

Bortezomib-based therapy

Advantages

- Combined with rituximab and dexamethasone (BDR)
- ORR 80-90%
- CR 10-20%
- Median TTR: 4-8 weeks
- No risk of secondary malignancies

Treon, JCO 2009
Ghobrial, AJH 2010
Dimopoulos, Blood 2013.



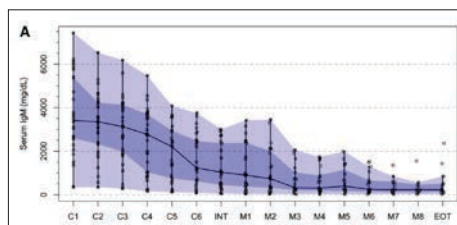
Disadvantages

- Peripheral neuropathy – less with weekly or SQ
- Thrombocytopenia
- Steroids and zoster prophylaxis

Carfilzomib-based therapy

Advantages

- Combined with rituximab and dexamethasone (CARD)
- ORR 87%
- CR 3%; VGPR 35%
- Less neuropathy (<5%)



Disadvantages

- Increases glucose and cholesterol
- Hypogammaglobulinemia
- Heart problems: HTN, CAD
- Steroids and zoster prophylaxis

Treon, Blood 2014

Nucleoside analogues

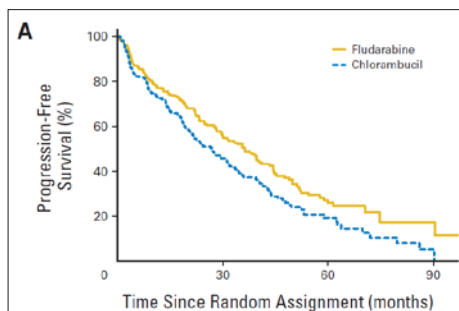
Advantages

- Randomized study showed fludarabine better than chlorambucil
- ORR: 48% vs. 39%
- Median PFS: 36 vs. 27 months
- ORR 80% when rituximab added

Dimopoulos, JCO 2009

Leleu, JCO 2009

Leblond JCO 2013



Disadvantages

- Risk of MDS/AML is 5-10%
- Avoid in ASCT candidates
- Lower doses for older patients

Rituximab single agent

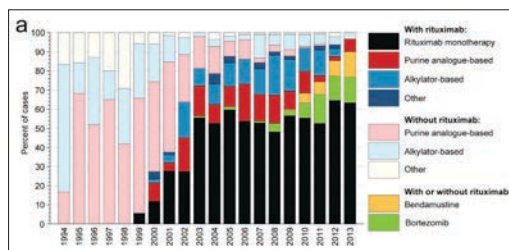
Advantages

- Well tolerated
- ORR: 30-40%
- Median TTR 3-4 months
- Most commonly used regimen for Waldenström in the US.

Treon CCR 2001

Castillo BJH 2015

Olszewski Oncologist 2016



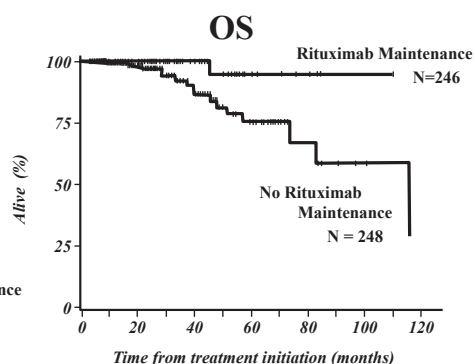
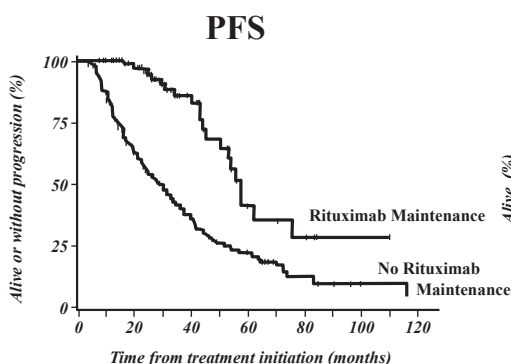
Disadvantages

- Delayed responses
- Infusion reactions
- Avoid if IgM >4,000 mg/dL or HV
- IgM flare: 40% of patients
- Rituximab Intolerance (7%)
 - Consider Ofatumumab.

To Maintain or Not to Maintain?

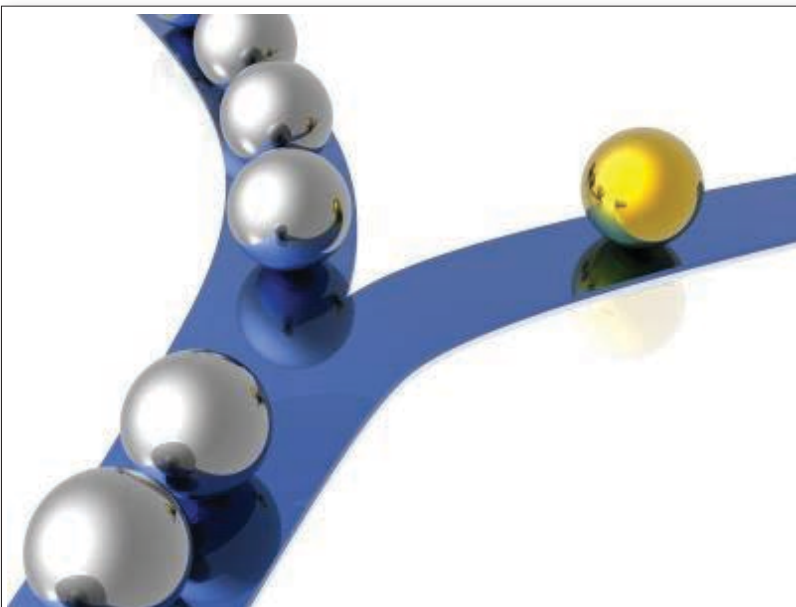


Observation vs. maintenance rituximab therapy



Disadvantages

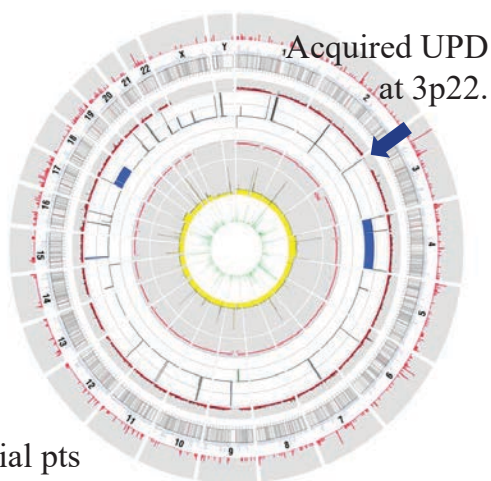
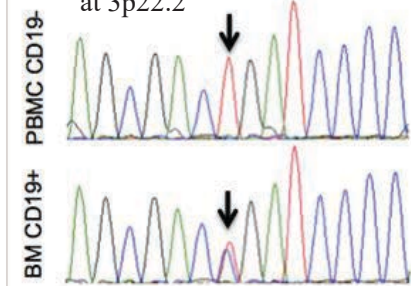
- Infusion reactions
- Increased risk of infections
- Hypogammaglobulinemia



New Directions in WM

MYD88 L265P Somatic Mutation

C to G at position 38186241
at 3p22.2



- 91% of WM pts
- 10% IGM MGUS
- No difference sporadic vs. familial pts

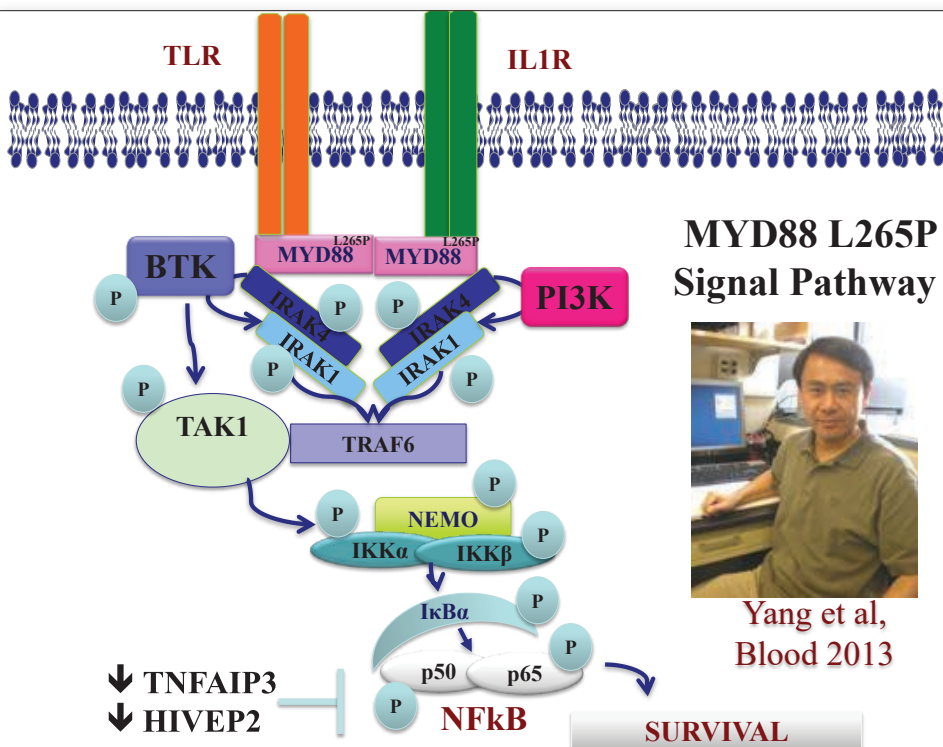
Treon, NEJM 2012

MYD88 L265P in WM/IGM MGUS

		METHOD	TISSUE	WM	IGM MGUS
Treon		WGS/Sanger	BM CD19 ⁺	91%	10%
Xu		AS-PCR	BM CD19 ⁺	93%	54%
Gachard		PCR	BM	70%	
Varettoni		AS-PCR	BM	100%	47%
Landgren		Sanger	BM		54%
Jiminez		AS-PCR	BM	86%	87%
Poulain		PCR	BM CD19 ⁺	80%	
Argentou		PCR-RFLP	BM	92%	1/1 MGUS
Willenbacher		Sanger	BM	86%	
Mori		AS-PCR/BSiE1	BM	80%	
Ondrejka		AS-PCR	BM	100%	
Ansell		WES/AS-PCR	BM	97%	
Patkar		AS-PCR	BM	85%	



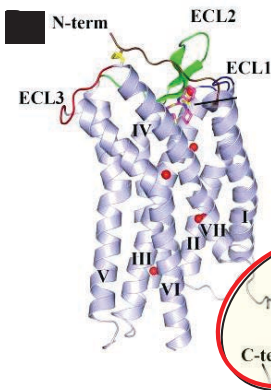
AL





WHIM-like CXCR4 C-tail mutations in WM

Warts, Hypogammaglobulinemia, Infection, and Myelokathexis.



Most common: CXCR4^{C1013G} (S338X)

CXCR4 C-tail mutation in WM									
308		320		330		340		350	
K	F	K	T	S	A	Q	H	A	L
T	S	V	S	R	G	S	S	L	K
S	K	G	K	R	G	G	H	S	S
V	S	T	E	S	S	S	F	H	S

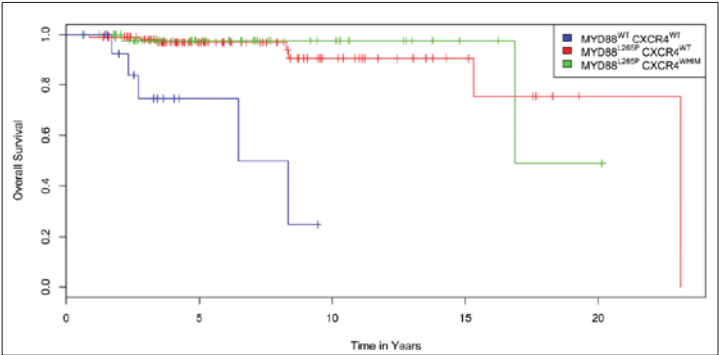
CXCR4 C-tail mutation in WHIM									
308		320		330		340		350	
K	F	K	T	S	A	Q	H	A	L
T	S	V	S	R	G	S	S	L	K
S	K	R	G	G	H	S	S	V	T
E	S	S	S	F	H	S	S	F	H

Somatic WHIM-CXCR4 Mutations were detected in 21/63 patients (34%) on ibrutinib study.

Hunter Blood 2014

MYD88 and CXCR4 mutations

Genomic abnormalities		MYD88	
		Mutant	Wild-type
CXCR4	Mutant	30%	-----
	Wild-type	60%	10%



Treon et al. Blood 2014

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ibrutinib in Previously Treated Waldenström’s Macroglobulinemia

Steven P. Treon, M.D., Ph.D, Christina K. Tripsas, M.A., Kirsten Meid, M.P.H.,
Diane Warren, B.S., Gaurav Varma, M.S.P.H., Rebecca Green, B.S.,
Kimon V. Argyropoulos, M.D., Guang Yang, Ph.D., Yang Cao, M.D., Lian Xu, M.S.,
Christopher J. Patterson, M.S., Scott Rodig, M.D., Ph.D., James L. Zehnder, M.D.,
Jon C. Aster, M.D., Ph.D., Nancy Lee Harris, M.D., Sandra Kanan, M.S.,
Irene Ghobrial, M.D., Jorge J. Castillo, M.D., Jacob P. Laubach, M.D.,
Zachary R. Hunter, Ph.D., Zeena Salman, B.A., Jianling Li, M.S., Mei Cheng, Ph.D.,
Fong Clow, Sc.D., Thorsten Graef, M.D., M. Lia Palomba, M.D.,
and Ranjana H. Advani, M.D.

Treon NEJM 2015



Ibrutinib in previously treated WM

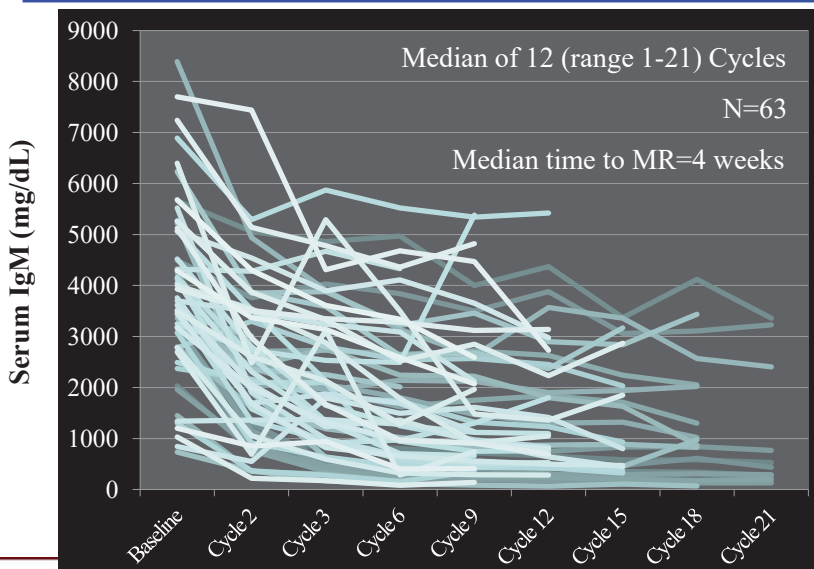
	Median	Range
Age (yrs)	63	44-86
Male/Female	48/15	N/A
Prior therapies	2	1-8
Hemoglobin (mg/dL)	10.5	8.2-13.8
Serum IgM (mg/dL)	3,610	735-8,390
B ₂ M (mg/dL)	3.9	1.3-14.2
BM Involvement (%)	70	3-95
Adenopathy >1.5 cm	37 (58.7%)	N/A
Splenomegaly >15 cm	7 (11.1%)	N/A

Treon NEJM 2015



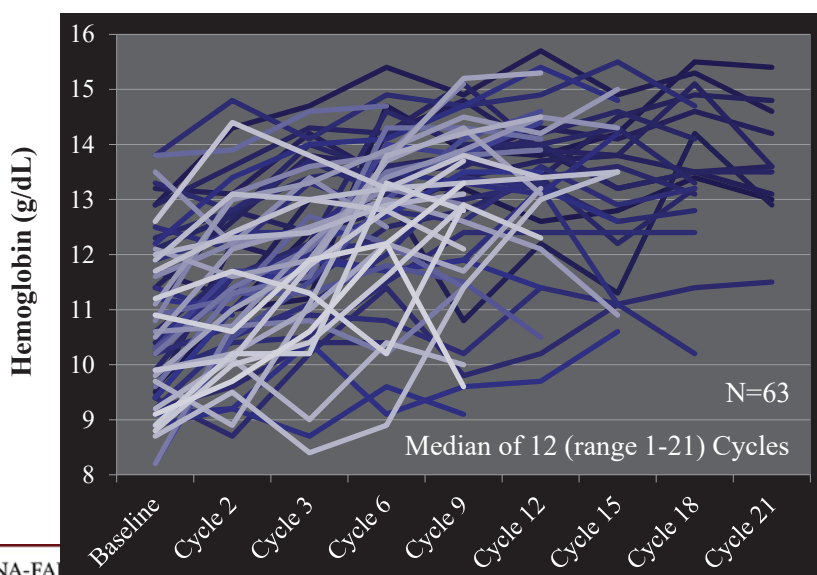
Serial Serum IgM Levels Following Ibrutinib

Best IgM Response: 3,610 to 915 mg/dL; $p < 0.0001$



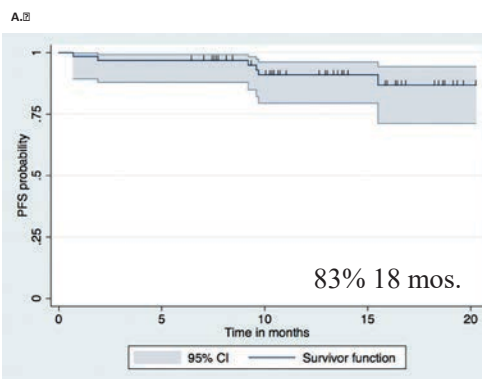
Serial Hemoglobin Levels Following Ibrutinib

Best Hemoglobin Response: 10.5 to 13.5; $p < 0.0001$

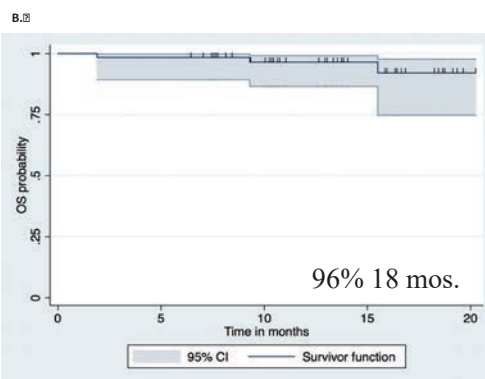


Progression-free and overall survival

PFS



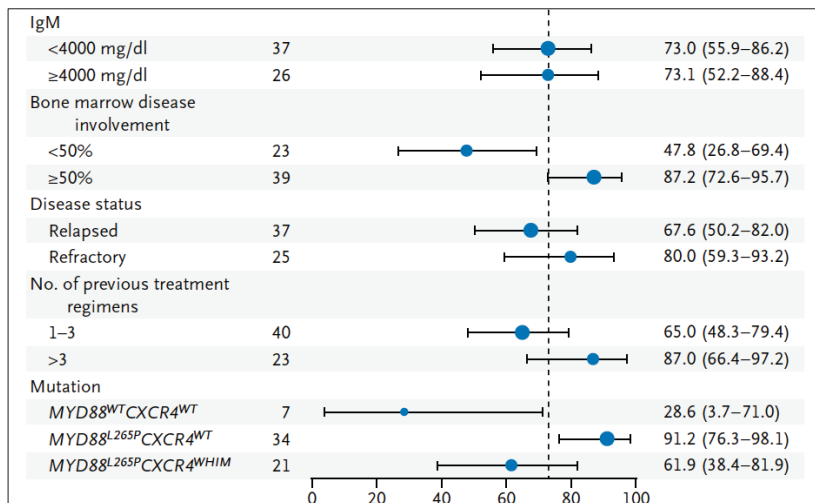
OS



Treon NEJM 2015

B			
Subgroup	No. of Patients	Major Response Rate (95% CI)	
All patients	63		73.0 (60.3–83.4)
Age			
<65 yr	32		71.9 (53.3–86.3)
≥65 yr	31		74.2 (55.4–88.1)
ECOG score at baseline			
0	47		74.5 (59.7–86.1)
≥1	16		68.8 (41.3–89.0)
Waldenström's macroglobulinemia IPSS			
Low	15		53.3 (26.6–78.7)
Intermediate	27		81.5 (61.9–93.7)
High	21		76.2 (52.8–91.8)
β ₂ -microglobulin			
≤3 mg/liter	18		55.6 (30.8–78.5)
>3 mg/liter	43		79.1 (64.0–90.0)
Hemoglobin level			
≤11 g/dl	38		86.8 (71.9–95.6)
>11 g/dl	25		52.0 (31.3–72.2)

Treon NEJM 2015



Treon NEJM 2015

FDA News Release

FDA expands approved use of Imbruvica for rare form of non-Hodgkin lymphoma

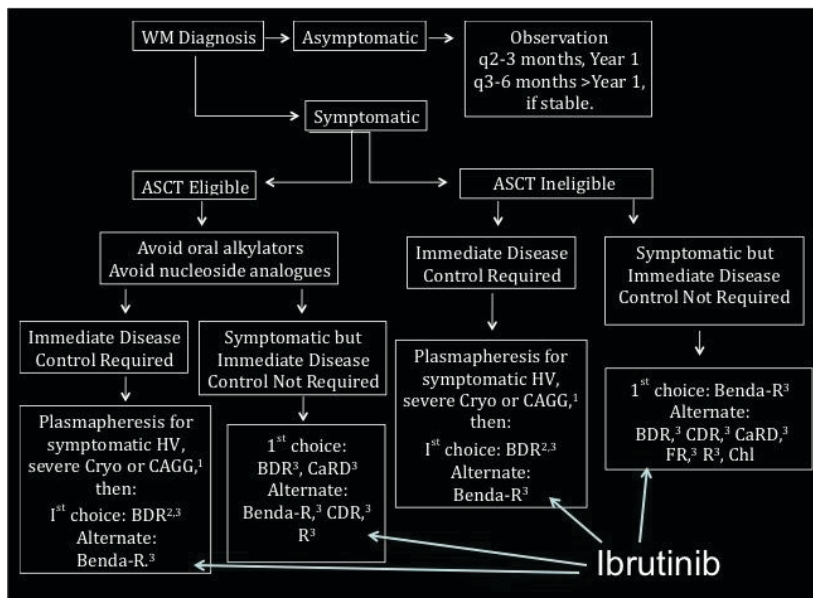
First drug approved to treat Waldenström's macroglobulinemia

For Immediate Release

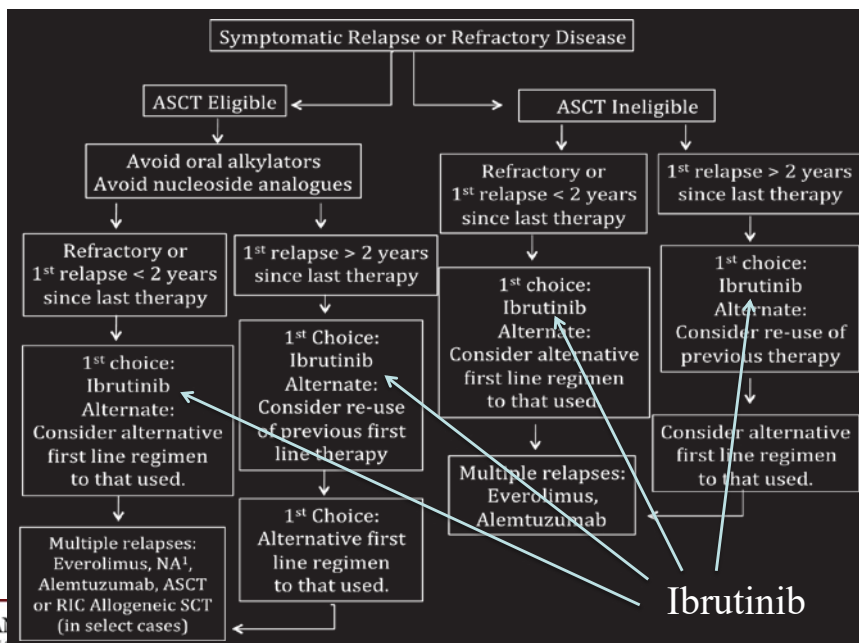
January 29, 2015



Frontline Treatment Approach to WM

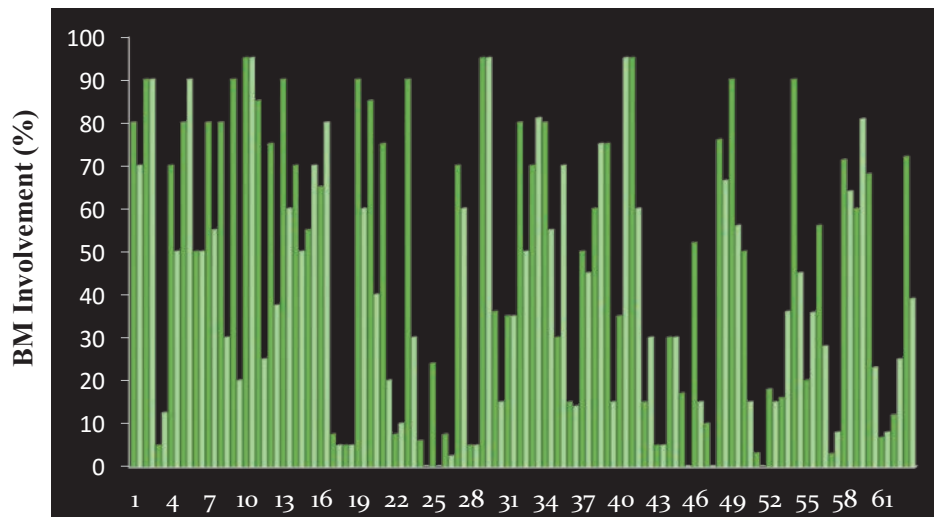


Relapsed/Refractory Treatment Approach to WM



Bone Marrow Disease Burden following Ibrutinib

At Best Response 60% to 30%; $p < 0.001$



Ibrutinib Related Adverse Events

Early

- Anemia
- Neutropenia
- Thrombocytopenia
- Rash
- Nausea
- Diarrhea
- Arthralgias

Delayed

- Increased risk of bleeding
- Atrial fibrillation
- Hypertension

MYD88 and CXCR4 mutational status and responses to ibrutinib

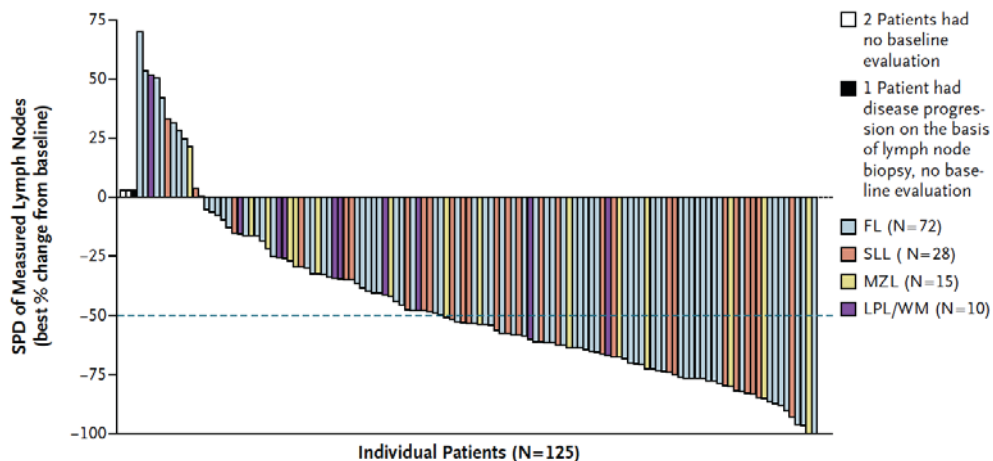
	MYD88 ^{L265P} CXCR4 ^{WT}	MYD88 ^{L265P} CXCR4 ^{WHIM}	MYD88 ^{WT} CXCR4 ^{WT}	p-value
N=	34	21	7	
Overall RR	100%	80.9%	57.1%	<0.01
Major RR	88.2%	57.1%	28.6%	<0.01

Treon NEJM 2015

Novel pathways: novel agents

- MYD88 mutations signals through
 - BTK – ibrutinib
 - PI3K – idelalisib
 - BCL2 –venetoclax
 - IRAK1/4 – IRAK1/4 inhibitors
- MYD88 homodimerizes to signal
 - MYD88 binding inhibitor

PI3K δ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma



Gopal et al. NEJM 2013

Responses to the anti-BCL2 agent ABT-199 in previously treated NHL Patients

Histology	Overall Response (CR + PR)	Complete Response n (%)	Partial Response n (%)	Stable Disease n (%)	Progressive Disease n (%)
Total (n=33)	53%	3/36 (8)	16/36 (44)	9/36 (25)	7/36 (19)
MCL (n=11)*	82%	1/11 (9)	8/11 (73)	-	1/11 (9)
FL (n=11)	27%	-	3/11 (27)	8/11 (73)	-
DLBCL (n=8)	38%	1/8 (13)	2/8 (25)	1/8 (13)	4/8 (50)
WM (n=3)	100%	1/3 (33)	2/3 (67)	-	-
MZL (n=2)	50%	-	1/2 (50)	-	1/2 (50)
MM (n=1)	-	-	-	-	1/1 (100)

Davids, ASH 2013

Summary

- MYD88 L265P is present >90% of WM patients and triggers activation of BTK in WM cells.
- CXCR4 mutations are present in 30-40% of WM patients, and might confer resistance to ibrutinib.
- The oral BTK inhibitor ibrutinib is safe, effective and approved to treat patients with symptomatic WM.
- PI3K inhibitors, CXCR4 inhibitors, MYD88 blockers, BCL2 inhibitors to enter clinical trials.



Saad Zafar Usmani, MD, FACP

Dr. Usmani is the Director of Plasma Cell Disorder program and the Director of Clinical Research in Hematologic Malignancies at the Levine Cancer Institute/Carolinas Healthcare System in July 2013. He is an internationally recognized clinical and translational researcher focused on plasma cell disorders in general, and high-risk multiple myeloma in specific. He is a specialist in Hematology, Medical Oncology and Bone Marrow Transplantation. He also holds an academic appointment as Clinical Professor of Medicine at the UNC School of Medicine. He has received numerous research funding from the NCI, IMF, MMRF and other foundations. Dr. Usmani received his medical education at Allama Iqbal Medical College Lahore, Pakistan. He completed a residency in Internal Medicine at Sinai-Grace Hospital/Wayne State University in Detroit, Michigan, and a fellowship in Hematology & Oncology at the University of Connecticut Health Center in Farmington, Connecticut.

Prior to joining Levine Cancer Institute, Dr. Usmani was an Assistant Professor of Medicine at the University of Arkansas for Medical Sciences in Little Rock, AR where he served as the Director of Developmental Therapeutics at the Myeloma Institute for Research & Therapy. He is a member of the International Myeloma Working Group, the SWOG Myeloma Committee, the American Society of Hematology, the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Bone Marrow Transplantation. He is also serving on the ASCO Scientific Committee on Lymphoma and Plasma Cell Disorders, the ASH Committee on Plasma Cell Neoplasia, and the NCI Myeloma Steering Committee. He is on the editorial review board of numerous medical journals, has authored/co-authored over 80 peer-reviewed manuscripts, and over 100 abstracts at national and international meetings.

Current Management of Amyloidosis and POEMS

Saad Usmani, MD FACP

Director, Plasma Cell Disorders program

Director, Clinical Research

Department of Hematologic Oncology & Blood Disorders

Clinical Professor of Medicine, UNC School of Medicine



Levine Cancer Institute

Overview

- Systemic AL Amyloidosis
 - Diagnosis
 - Pathogenesis
 - Treatment
- POEMS
 - Diagnosis
 - Pathogenesis
 - Treatment

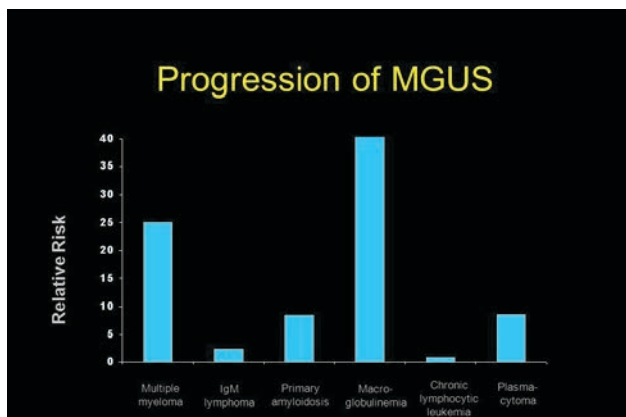
What is Amyloidosis?

- An uncommon disorder in which proteins change conformation, aggregate, and form fibrils that infiltrate tissues, leading to organ failure.
- Rudolph Virchow in 1854 adopted the term "amyloid" to refer to tissue deposits of material that stained in a similar manner to cellulose when exposed to iodine
- Amyloidosis is a generic term that refers to the extracellular tissue deposition of fibrils composed of low molecular weight subunits (most of which are in the molecular weight range of 5 to 25 kD) of a variety of proteins.
- At least 25 different human protein precursors of amyloid fibrils are now known.

Types of Amyloidosis

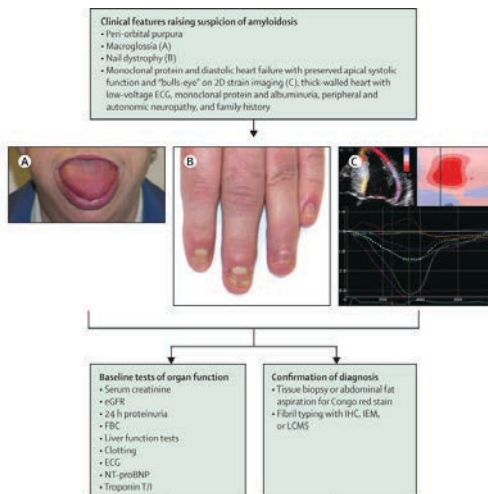
- Primary (Systemic AL Amyloidosis)
 - Plasma cell dyscrasia leading to overproduction of Immunoglobulin light chains
 - Clinical evidence of cardiac involvement occurs in **up to 50 percent** of patients
- Secondary (AA amyloidosis)
 - Deposition of fragments of serum amyloid A protein, an acute phase reactant
 - Associated with chronic inflammatory disorders (eg RA).
 - Almost never produces clinically apparent heart disease (< 5%)
- Senile / Hereditary Amyloidosis
 - Transthyretin deposits (TTR gene mutations)
 - + Cardiac involvement, but much slower time course than AL

MGUS leads to Systemic AL Amyloidosis



Kyle R et al. NEJM 2002

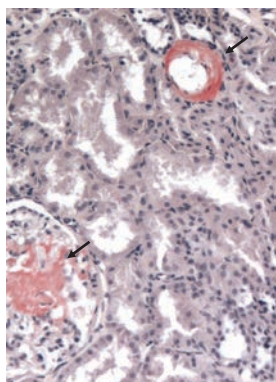
Clinical Presentation



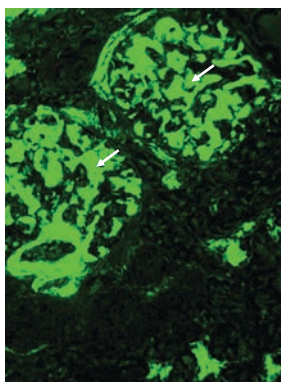
Wechalekar AD et al. Lancet 2016; 387: 2641-54

Biopsy Features

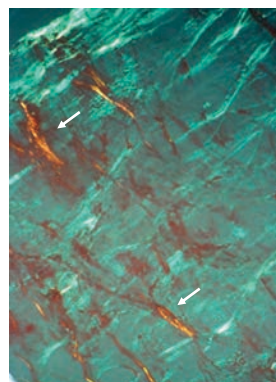
CONGO RED STAINING
(Renal)



ELECTRONIC MICROSCOPY
(Renal)

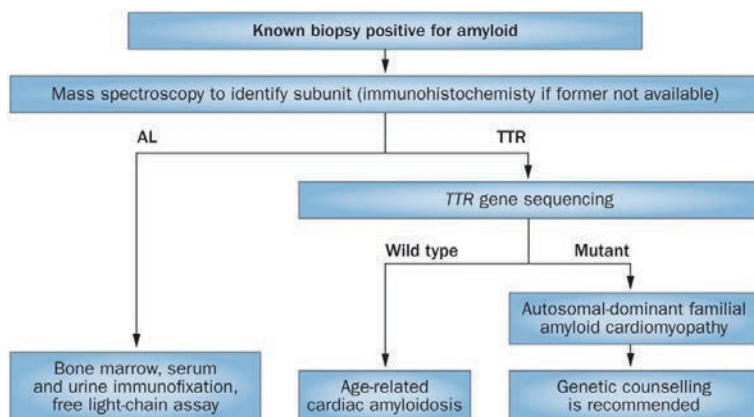


CONGO RED STAINING IN
POLARIZED LIGHT (Fat Pad)



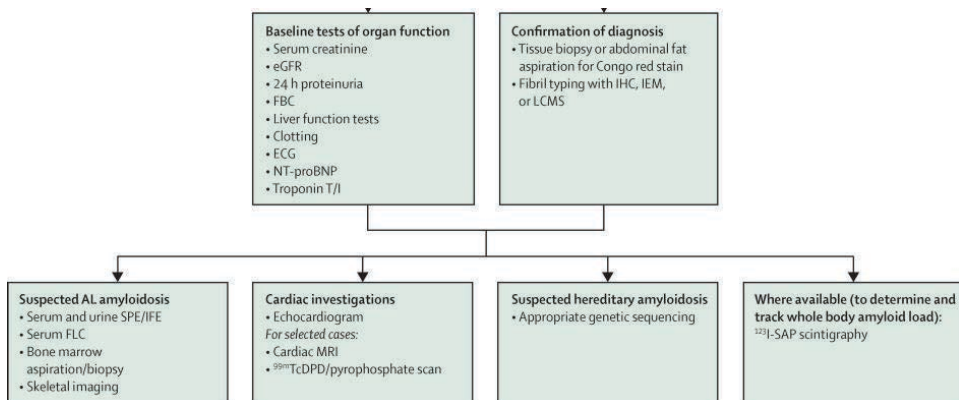
Gertz et al. JACC 2015;66:2451-66

Determining Type of Amyloidosis is Imperative



Gertz M et al. Nat Rev Cardiol 2015;12:91-102

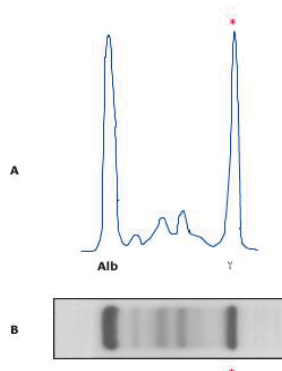
Further Diagnostics



Wechalekar AD et al. Lancet 2016; 387: 2641-54

Laboratory Testing Usually Reveals Monoclonal Protein

- SPEP
 - Monoclonal Lambda or Kappa Light chain spike
- Free serum light chains – lambda more common
- The presence of a serum or urine monoclonal paraprotein is suggestive of AL amyloidosis, but it alone does not firmly establish the diagnosis.
 - Pt may have senile cardiac amyloid and unrelated MGUS with these clinical findings.

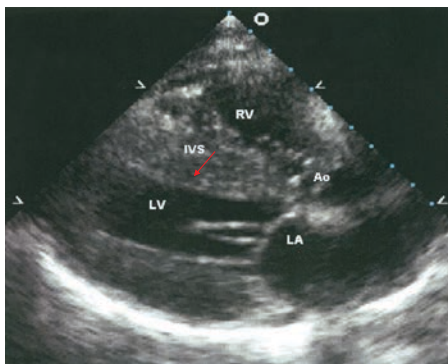


EKG Findings

- The most common abnormality = low voltage in the limb leads
 - Occurs in approximately 50 percent of patients
- Other changes that can occur include
 - 1st degree AV block (21%)
 - atrial fibrillation or flutter (20%)
 - Non-specific intraventricular conduction delay (16%)
 - Ventricular tachycardia (5%)
 - 2nd or 3rd degree AV block (3%)

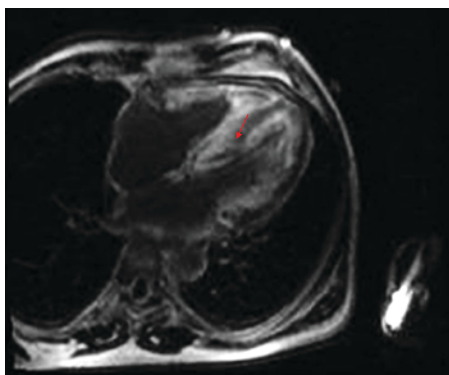
Echocardiography

- Left ventricular wall thickening with evidence of diastolic dysfunction.
- In more advanced disease, wall thickening progresses resulting in a restrictive cardiomyopathy with a non-dilated or small LV cavity, bi-atrial enlargement
- Amyloid infiltration of the heart results in increased echogenicity.
 - "granular, sparkling" appearance of the myocardium may be seen with high quality myocardial visualization



Cardiac MRI

- Global and sub-endocardial late gadolinium enhancement (LGE) of the myocardium – diagnostic of amyloidosis.
- Most Amyloidosis programs are utilizing for diagnostic work-up.
- Use as imaging modality of choice in someone with normal echocardiogram but high clinical suspicion for amyloid cardiomyopathy

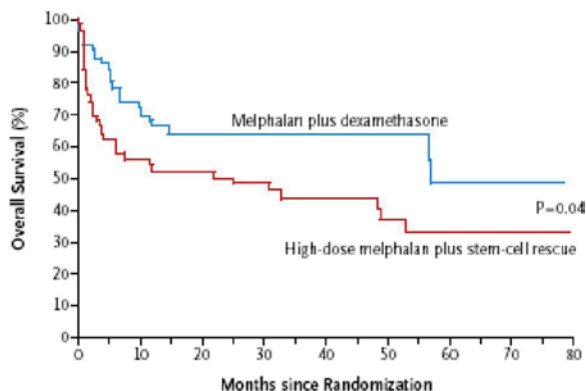


Treatment Options

	Number of patients	Response (%)		Median progression-free survival (years)*	Median overall survival (years)
		Clonal, % of responders (% with complete response)	Organ		
Standard chemotherapy					
Oral melphalan-dexamethasone ^(1,4)	46	67% (33%)	48%	3.8	5.1
Cyclophosphamide-thalidomide-dexamethasone ⁽²⁾	75	74% (21%)	27%	1.7	3.4
Bortezomib ⁽⁴⁾	70	69% (38%)	29%	At 12 months: 75%	8.4%
Lenalidomide-dexamethasone ⁽⁵⁾	22	41% (-)	23%	1.6	--
ASCT					
ASCT ⁽⁶⁾	37	67% (41%)	45%	2.7	1.8
ASCT ⁽⁷⁾	421	-- (43%)	53%	3.4	8.4
Risk-adapted ASCT (followed by bortezomib consolidation) ⁽⁸⁾	40	79% (58%)	70%	At 2 years: 69%	At 2 years: 82%
Novel chemotherapy combinations					
Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone ⁽⁹⁾	43	81% (65%)	46%	At 2 years: 53%	At 2 years: 98%
Cyclophosphamide-lenalidomide-dexamethasone ⁽¹⁰⁾	35	60% (11%)	31%	2.4	3.1
Melphalan-lenalidomide-dexamethasone ⁽¹¹⁾	26	58% (23%)	50%	At 2 years: 54%	At 2 years: 81%
Pomalidomide-dexamethasone ⁽¹²⁾	33	48% (3%)	15%	1.2	2.3
Ixazomib ⁽³⁾	16	42% (8%)	--	--	--

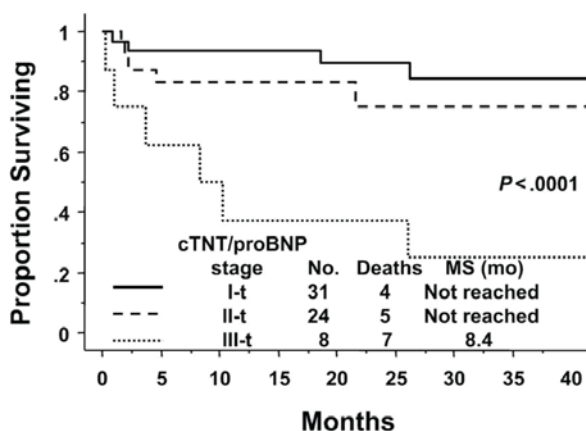
*Unless otherwise specified, --=data not available. ASCT=autologous stem cell transplant.

Mel-Dex versus Mel-200 ASCT



Jaccard A et al. *N Engl J Med.* 2007;357(11):1083-1093.

Prognostic Value of pro-BNP



Dispenzieri A et al. *Blood.* 2004;104(6):1881-1887.

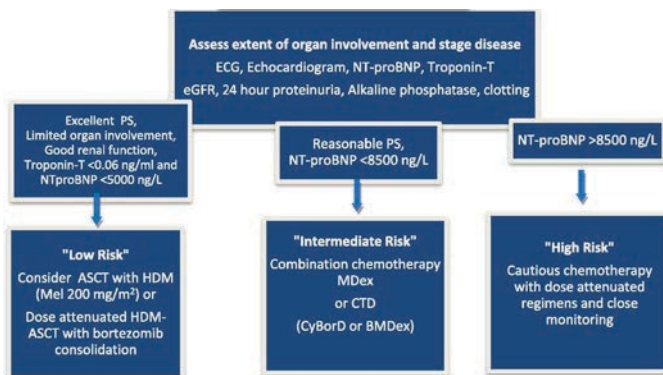
Revised Mayo Clinic Staging System

Assigned stage	Relative proportion of patients in the primary cohort, %	Median survival, months
1 (0 points)	25	94.1
2 (1 point)	27	40.3
3 (2 points)	25	14
4 (3 points)	23	5.8

A score of 1 is assigned for each of three variables: cardiac troponin T ≥ 0.025 ng/ml, NT-ProBNP $\geq 1,800$ pg/ml and dFLC ≥ 18 mg/dl.

Kumar S et al JCO 2012; 30:989-995.

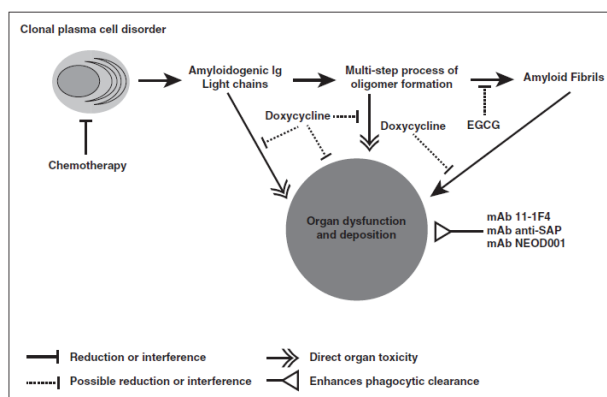
Current Treatment Approach



Cardiac Transplant

- The majority with cardiac AL amyloidosis have significant non-cardiac amyloidosis and are not suitable candidates for heart transplantation.
- Early cardiac transplantation did not address the underlying plasma cell dyscrasia, which later progressed in other organs and/or returned in the transplanted heart.
- Heart transplantation is followed by high-dose chemotherapy and autologous HCT within a 12-month period. Long-term follow-up data in these patients is not yet available, but several appear to have had an good results

Optimal Therapeutic Strategy = Kill Clonal PCs + Remove Amyloid Fibrils



Anti-Amyloid Agents in Clinical Trials

Agent	Active clinical trials	Study population	Key endpoints
EGCG	Randomized phase 2 NCT02015312	Cardiac involvement ≥ very good partial remission before therapy	Change in left ventricular mass at 12 mo
EGCG	Randomized phase 2 NCT01511263	Cardiac involvement > partial remission before therapy	Cardiac response by NT-proBNP at 6 mo
Doxycycline	Phase 2 NCT02207556	Newly diagnosed AL with vital organ (heart, kidney, liver) involvement	Amyloid organ response at 1 y
mAb 11-1F4	Phase 1 NCT02245867	Relapsed refractory AL with measurable localized or vital organ involvement	Establish safety, maximum tolerated dose Assess reduction in amyloid burden
mAb anti-SAP (GSK2398852)	Phase 1* NCT01777243	Systemic amyloidosis, multiple types	Establish safety and dose Assess reduction in amyloid burden
mAb NEOD001	Phase 1-2* NCT01707264	Previously treated AL with persistent organ damage	Establish safety and dose Assess cardiac and renal responses
mAb NEOD001	Phase 3 NCT02312206	Newly diagnosed untreated AL with cardiac involvement, NT-proBNP between 650 and 8500 ng/L	Time to composite of all-cause mortality or cardiac hospitalization
mAb NEOD001	Randomized phase 2b NCT02632786	Previously treated AL with persistent cardiac dysfunction, NT-proBNP 650-5000 ng/L	Best cardiac response by NT-proBNP

Weiss B et al. Blood 2016

First-in-Human Phase I/II Study of NEOD001 in Primary Amyloidosis

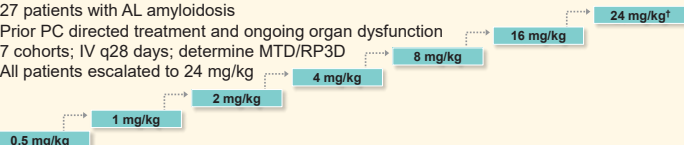
- Plasma cells overproduce light chains that misfold, aggregate and become toxic amyloid
- NEOD001 neutralizes and disaggregates circulating soluble amyloid
- NEOD001 clears deposited insoluble amyloid by inducing macrophages to phagocytose amyloid

Gertz MA et al. JCO 2016;34:1097-103

NEOD001 Phase 1/2 Trial Design

Multiple ascending dose (3+3)

- 27 patients with AL amyloidosis
- Prior PC directed treatment and ongoing organ dysfunction
- 7 cohorts; IV q28 days; determine MTD/RP3D
- All patients escalated to 24 mg/kg



Expansion phase

Additional patients with **cardiac, renal, and/or peripheral neuropathy** involvement

*Maximum of 2500 mg per dose permitted – 24 mg/kg selected based on patient body weight

Primary objectives

- Evaluate the safety and tolerability of NEOD001 (NCT01707264)
- Determine MTD or recommended dose for future clinical study of NEOD001

Secondary objectives

- Evaluate the serum PK of NEOD001
- Assess the immunogenicity of NEOD001

Exploratory objective

- Evaluate organ response (eg, NT-proBNP, proteinuria)

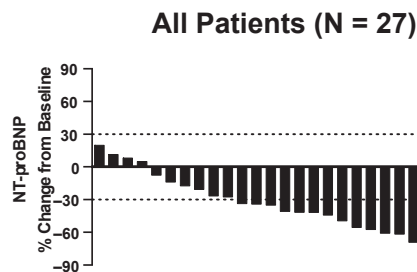
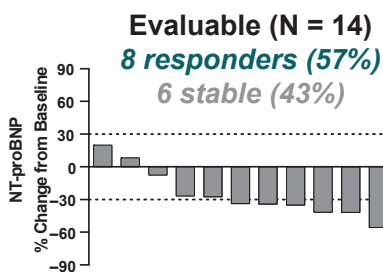
IV, intravenous; MTD, maximum tolerated dose; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PC, plasma cell; PK, pharmacokinetics; RP3D, recommended phase 3 dose. Gertz MA et al. JCO 2016;34:1097-103

Patient Characteristics

Characteristic	N = 27
Median age, years (range)	60 (38-80)
Median time since initial diagnosis, years (range)	2.46 (0.7-12.9)
Median no. previous regimens (range)	2.0 (1-7)
No. organ systems involved, n (%)	
1	9 (33)
2	9 (33)
≥3	9 (33)
Median time since last plasma cell directed treatment, months (range)	5.4 (1.1-39.8)

Data current as of February 28, 2015

Cardiac Biomarker Response Best Response Analysis



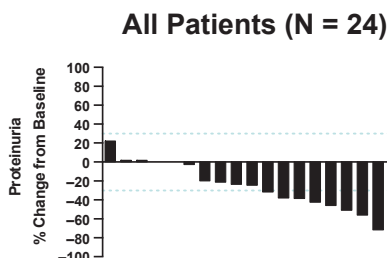
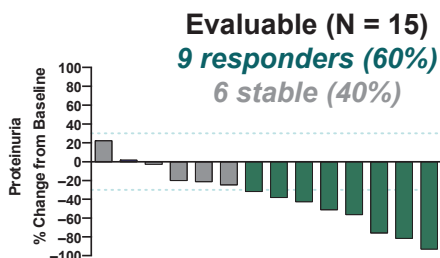
For patients with baseline NT-proBNP ≥ 650 pg/mL without progressive renal dysfunction

- **Response:** $>30\%$ and 300 pg/mL decrease in NT-proBNP
- **Progression:** $>30\%$ and 300 pg/mL increase in NT-proBNP
- **Stable disease:** neither response nor progression

Comenzo R et al, 2012; Palladini et al, 2012.

25

Renal Biomarker Response Best Response Analysis



For patients with baseline proteinuria ≥ 0.5 g/24 hours

- **Response:** $>30\%$ decrease in proteinuria or a decrease in proteinuria to <0.5 g/24 hours in the absence of renal progression
- **Progression:** $>25\%$ worsening in eGFR
- **Stable disease:** neither response nor progression

Palladini et al. 2014.

26

Global AL Amyloidosis Study NEOD001-CL002



A Phase 3, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, 2-Arm, Efficacy and Safety Study of NEOD001 Plus Standard of Care vs. Placebo Plus Standard of Care in Subjects with AL Amyloidosis

(NCT02312206)



27

Key Takeaways - Amyloidosis

- Recognize the clinical symptoms/signs.
- Thorough work-up for type of amyloidosis.
- Treatment decisions are based on performance status and degree of cardiac dysfunction.
- Targeting amyloid with immunotherapy may represent a new therapeutic platform for the treatment of patients with AL amyloidosis

28

POEMS

Historic Perspective

- 1956: Crow, OSM with neuritis and other ‘striking features’
- 1970s: Multiple cases, ‘striking features’ more likely in OSM than MM (Iwashita H. *Neurology* 1977; 27:675-681 & Driedger H. *Arch Intern Med* 1979;139:892-896)
- 1980: Bardwick, two cases, review of literature and ‘POEMS’
- 1980s. Two series of >100 pts from Japan (Takatsuki K *Jpn J Clin Oncol* 1983;13:543-555 & Nakanishi T *Neurology* 1984;34:712-720)

What is POEMS?

- Also known as Crow-Fukase Syndrome, Takatsuki's Syndrome.

Peripheral neuropathy

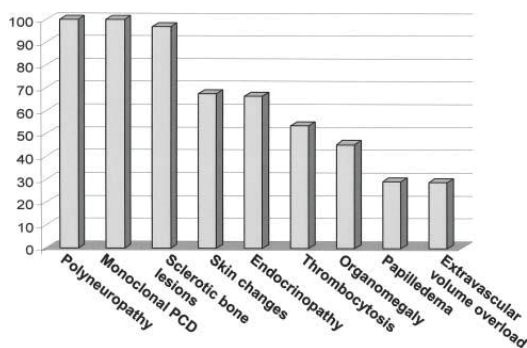
Organomegaly

Endocrinopathy

Monoclonal protein

Skin changes

Clinical Features – Mayo Clinic Experience



Diagnostic Criteria

MAJOR CRITERIA	1. Polyneuropathy
	2. Monoclonal plasma cell dyscrasia (almost always λ)
	3. Sclerotic bone lesions
	4. Castleman's disease
	5. Vascular endothelial growth factor elevation
MINOR CRITERIA	6. Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or LA)
	7. Extravascular volume overload (edema, pleural eff, or ascites)
	8. Endocrinopathy
	9. Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomas, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails)
	10. Papilledema
	11. Thrombocytosis / polycythemia [†]

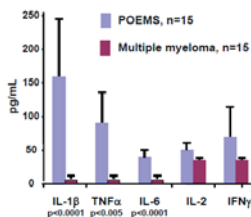
[†] Polyneuropathy and monoclonal plasma cell disorder present in all patients; to make diagnosis at least one other major criterion and 1 minor criterion is required to make diagnosis

Pathogenesis

- Nearly all cases have lambda light chain restriction.
- Often confused with Castleman's Disease due to angio-follicular LN hyperplasia.
- Bone sclerosis.
- Distinct cytokine profile.

FISH Abn	POEMS (n=27), %	MGUS, %	AL, %	MM, %
Del 13	44	25-50	33	50
t(11;14)	11	15-30	46-55	16
t(4;14)	0	2-10	0	15
17p-	7			

Distinct Cytokine Profile

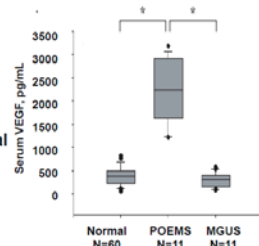


Gherardi et al, *Blood* 87:1458-65, 1996

**Other cytokines
NOT increased:**
• IL-4, IL-10, TGFβ1

**↑ levels of cytokine
receptors:**
• IL-1α, sTNF(p55&p75)

- Increased levels of VEGF in POEMS
Watanabe 1996;
Soubrier 1997
- Angiogenesis factor
• endothelial survival
& proliferation
- Factor of vascular
permeability

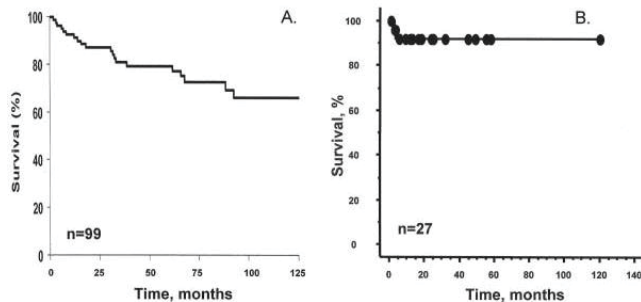


Scariato M (2005). *Brain* 128:1911-1920

Treatment Strategies

TREATMENT	IMPROVEMENT %
RADIATION	≥50
ALKYLATOR-BASED THERAPY	≥40
CORTICOSTEROIDS	≥15
HIGH DOSE MELPHALAN WITH STEM CELL TRANSPLANT	≥90

- A. Overall survival in 99 patients receiving conventional dose chemotherapy.
B. After peripheral blood stem cell transplant. Published world experience including 16 Mayo patients and 11 previously reported patients.



Dispenzieri A, et al. Blood. 2003;101:2496-2506.

Experience with Novel Agents

- Case reports/series with :
 - Lenalidomide based combinations (Len-Dex, Len-Cy-Dex)
 - Bortezomib based combinations (Bor-Dex, CyBorD, etc.)
 - Bevacizumab alone or in combination with chemotherapy

Key Takeaways - POEMS

- Make the right diagnosis.
- High dose melphalan and autologous stem transplant upfront is favored.
- Novel agents can be used as salvage therapy.

39

Thank you for your attention!





Facilitated subcutaneous immunoglobulin administration (fSClg): a new treatment option for patients with secondary immune deficiencies

Igor-Wolfgang Blau^a, Niall Conlon^b, Robert Petermann^c, Nikolai Nikolov^d and Torben Plesner^e

^aMedizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité – Universitätsmedizin, Berlin, Germany;

^bDepartment of Immunology, St. James's Hospital, Dublin, Ireland;

^cBaxalta Innovations GmbH, Vienna, Austria;

^dBaxalta GmbH, Zurich, Switzerland; ^eVejle Hospital, Vejle, Denmark

ABSTRACT

The number of patients with secondary immune deficiencies (SID) is on the rise, mostly since the arrival on the market of novel targeted therapies that have increased the survival rates of patients with hematological malignancies. The recent changes in the SID landscape have brought with them new and diverse medical needs that treatments for SID management should strive to meet. In this special report, we study the opportunities provided by facilitated subcutaneous immunoglobulin administration (fSClg) to treat patients for whom the conventional routes (intravenous and subcutaneous) are suboptimal. Experts in the treatment of SID describe real-life cases from their daily practice, in which fSClg has led to reducing the burden of treatment and increasing the treatment satisfaction.

fSClg in PID

The efficacy and safety of fSClg for infection prevention in patients with PID were evaluated in 87 patients enrolled in an open-label, phase III study. Patients received 10% IVIg for 3 months after which they were switched to fSClg and followed up for 14–18 months. This study showed that fSClg could be administered to patients with PID as a single dose infused every 3–4 weeks at rates comparable to those of IVIg. Under these conditions, the bioavailability of fSClg was demonstrated to be bioequivalent to that of IVIg, as per FDA guidelines. The efficacy of fSClg, as measured by infection rates per subject year was similar to IVIg (2.97 for fSClg vs. 4.51 for IVIg) and the rate of serious bacterial infection per subject year was low, well below the limit preset by FDA. In patients with PID, fSClg caused fewer systemic reactions than IVIg (8.3% vs. 25.0% of infusions). Local

reactions were generally mild to moderate, at a rate of 0.2 per infusion, comparable to the reported with other SClg preparations (Table 1). Of note, the speed of infusion was ~10 times higher than with conventional SClg and the mean volume per site was ~10–15 times higher than with conventional SClg.

The administration of 500 mL in one single site in a real-life PID patient is shown in Figure 1 (courtesy of Baxalta). While non-neutralizing antibodies to rHuPH20 were detected in 18% of patients, this did not correlate with an increased risk of adverse events or with loss of efficacy of the product. In most subjects, the antibody titers declined, despite the continuous exposure to rHuPH20. At the end of the study, 78.6% of patients preferred to continue fSClg, 14.3% chose to go back to IVIg, and 7.1% reverted to SClg. As a result, fSClg was approved by EMA in May 2013 and by the FDA in September 2014.

Table 1. General characteristics of IVIg, SCIg, and fSCIg.

Attribute	IVIg	SCIg	fSCIg
Number of infusion sites	Typically 1	Multiple sites (up to 16/ month for 20% SCIg)	Typically 1
Frequency of infusions	Generally once every 3–4 weeks (~2 h/infusion)	Generally weekly (1–2 h/ infusion)	Generally once every 3–4 weeks (~2 h/infusion)
Bioavailability	100% of dose administered	~60–70% of IVIg at 1:1 dosing; requires dose adjustment in the United States	PK equivalence to IVIg at 1:1 dosing
Risk of local ADR	Lower risk relative to SCIg	Increased risk relative to IVIg	Increased risk relative to IVIg
Peak-to-trough variation	Large	Low, leads to near constant IgG levels	Similar to SCIg
Risk of systemic ADR	Increased risk relative to SCIg	Lower risk relative to IVIg	Lower risk relative to IVIg; similar to SCIg
Administration options	Requires medical supervision	Self-administration; no medical supervision required after training	Self-administration; no medical supervision required after training
	Requires venous access	No venous access required	No venous access required
	Can be administered in hospital or office setting		Can be administered in hospital or office setting

ADR: Adverse drug reactions; fSCIg: facilitated subcutaneous immunoglobulin; HCP: health-care provider; IVIg: intravenous immunoglobulin; PK: pharmacokinetics; SCIg: subcutaneous immunoglobulin.

fSCIg – responding to the new treatment needs in SID

By extrapolating the results obtained in PID, fSCIg is also indicated for the management of infections in SID, and physicians have been accumulating experience in this patient population. We present three cases, which illustrate the new opportunities provided by fSCIg for patients with SID. These cases

are taken from the authors' own clinical experiences.

Case 1 – Hospital-based fSCIg a frail patient

Elderly patients with hematologic malignancies often suffer from multiple comorbidities and are likely to endure more serious consequences from adverse events than healthier patients. In



Figure 1. Administration of 500 mL fSCIg in a 38-year-old male patient with PID. The first pane shows the patient before administration. In the second pane, 300 mL have been infused: a dispersed and large bump appears. In the third pane, the full 500 mL have been infused in one single site, resulting in a large bump well distributed over the entire abdominal area. The last pane shows the patient 24 hours after infusion: a large portion of fSCIg has already been absorbed, within the next 24 hours the abdominal area will return to its normal state. Images reproduced with kind permission from Baxalta.

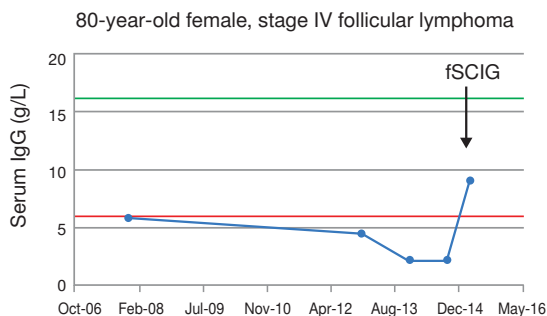


Figure 2. Serum IgG levels of an 80-year-old patient with stage IV follicular lymphoma. The red and green lines show the lower and upper limits of normal, respectively. After hospitalization due to infectious episodes, IVIg treatment was attempted on 2 occasions but had to be discontinued due to systemic adverse events. fSCiG (30 g every 3 weeks) was initiated in January 2015, after the fifth successive infectious episode that required hospitalization.

these patients, using IVIg can be problematic due to the relatively high rate of systemic adverse events, but also due to the need for good venous access. The case of an 80-year-old female patient with Stage IV follicular lymphoma is a good example of the opportunities offered by fSCiG in patients with SID. The patient received rituximab-based chemotherapy treatments in 2007, 2010 and 2013. As a consequence, a secondary hypogammaglobulinemia developed and led to 5 infections requiring prolonged hospital admission (Figure 2). The patient's prognosis considerably worsened with every infectious episode and resuscitation options were discussed during the last admission. In this patient, hypogammaglobulinaemia was first noted in 2013 with serum IgG levels <5 g/L. The primary team attempted IVIg administration twice, but infusion caused each time an adverse reaction severe enough to warrant discontinuation. As a consequence, IgRT was deemed not suitable for this patient. However, following clinical immunology assessment in late 2014 (when IgG levels had fallen to 2.17 g/L with concomitant low IgA and IgM), alternative approaches for IgRT were explored.

Subcutaneous administration was investigated to circumvent the patient's poor venous access and history of systemic reactions. Due to the poor dexterity and challenging social circumstances of this elderly patient, SCiG home-therapy was dismissed. Furthermore, the patient could not commit to attend a hospital day-ward for weekly SCiG infusions. fSCiG offered a practical solution to these challenges, allowing for short (90-minute), 3-weekly, 30 g subcutaneous infusions to be administered at the hospital day-ward. Since starting treatment in January 2015, the patient has not had any infection needing hospitalization, and no

adverse reactions to IgRT were reported. She has resumed her normal lifestyle and has been able to take holidays for the first time in years. The patient has been followed up for 15 months since fSCiG initiation, and is continuing therapy.

In this example, fSCiG offered a practical solution to treat a patient for whom none of the conventional administration strategies were suitable. fSCiG allowed this elderly patient with SID to prevent recurring and life-threatening infections.

Case 2 – Home-based treatment

Patients receiving medication for chronic conditions or malignancies should avoid taking additional treatments on the same day – such as IgRT – in order to unambiguously identify the cause of potential adverse events. Therefore, patients who regularly travel to receive treatment in a hospital facility may particularly benefit from the possibility of receiving additional therapies at home. The case of a 62-year-old patient treated in Denmark is a good example of the opportunity that fSCiG provides for home-based treatment. This previously healthy male was diagnosed with MM in November 2011 and treated with chemotherapy and autologous stem cell transplantation. After disease progression in March 2014, the patient was enrolled in a study of the monoclonal antibody daratumumab. The patient had a very good response to treatment and monthly maintenance infusions were continued. This patient's serum IgG, IgA and IgM levels were low since the MM diagnosis (2.9 g/L, 0.64 mg/dL, and 0.32 mg/dL, respectively). In spring 2014, the patient was hospitalized due to a severe systemic infection of unknown primary origin. This episode triggered IgRT initiation. From then on, the patient received 20 g IVIg every 4 weeks,

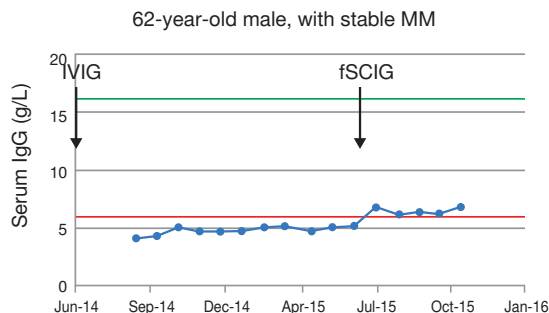


Figure 3. Serum IgG levels of a 62-year-old patient with stable multiple myeloma. The red and green lines show respectively the lower and upper limits considered normal. IVIg therapy (20 g per month) was initiated in spring 2014, after an infectious episode that required hospitalization. The patient switched to home-based fSCIg (20 g every 4 weeks) in June 2015.

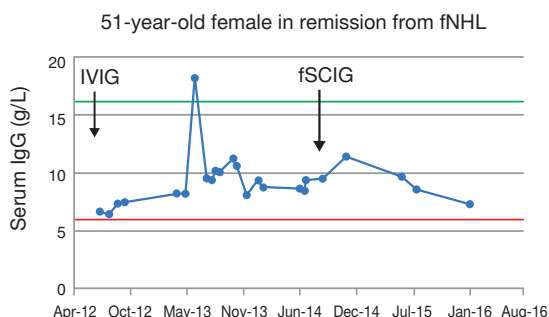


Figure 4. Serum IgG levels of a 51-year-old patient in remission from follicular Non-Hodgkin Lymphoma. The red and green lines show the lower and upper limits of normal, respectively. IVIg therapy (40 g per month) was initiated in summer 2012, to manage chronic and recurrent infectious events. The patient switched to biweekly fSCIg (20 g every two weeks) in July 2014 and to weekly fSCIg infusions (10 g per week) in January 2015.

which maintained serum IgG levels of 5 g/L with no new infectious episodes (Figure 3). Because the patient is very active and works as a school teacher, the two monthly trips to the hospital for daratumumab maintenance and IVIg infusions were cumbersome. In June 2015, the treatment regimen was switched to 4-weekly 20 g fSCIg, which had a positive impact on the patient's health-related quality of life predominantly as a result of the decreased travel time and the ability to self-administer fSCIg at home. The patient has been followed up for 8 months since fSCIg prescription, and is continuing therapy.

Case 3 - High flexibility in administration frequency

fSCIg allows the delivery of larger volumes per infusion site at faster rates compared with conventional SCIg. Full monthly doses can be administered by fSCIg at a single infusion site, once every 2–4 weeks, which is the preferred option for many patients, including the one described in case 2. However, other patients are more comfortable with more frequent

fSCIg infusions which require shorter infusion times, and which avoid the physical discomfort associated with (very) large infused volumes. This is the case of a 51-year-old female patient who was diagnosed with follicular Non-Hodgkin Lymphoma (fNHL) in 2010 and is in complete remission since 2012. In summer 2012, the patient started receiving IVIg (40 g/month) as a response to recurring fever episodes of unknown origin and chronic sino-bronchitis. Because the patient lives far from the infusion facility, it was decided to replace her monthly 40 g IVIg infusion with bi-weekly self-administered 20 g fSCIg infusions in July 2014. After a few months' trial, the patient communicated to her physician her preference for weekly 10 g infusions (40 g per month) and has been self-administering fSCIg according to this regimen since January 2015. Despite changes in fSCIg infusion frequency, the patient's serum IgG levels have remained stable (Figure 4). She has not required additional antibiotics, has not reported any infectious episodes and feels healthy. The patient has been followed up for 20 months since fSCIg initiation, and is continuing therapy.

Sponsorzy

V Międzynarodowej Konferencji „Kompleksowa terapia dyskracji plazmocytowych w 2016 roku”

Alvogen Poland
Sp. z o.o.



Amgen Biotechnologia
Sp. z o.o.



Janssen-Cilag
Sp. z o.o.



Celgene
Sp. z o.o.



Baxalta Poland
Sp. z o.o.



Takeda Polska
Sp. z o.o.



CSL Behring
Sp. z o.o.



Biokom Baka Olszewski
Sp. j.



Sanofi-Aventis
Sp. z o.o.



Wskazania do stosowania:

• Szpiczak mnogi:

Leczenie dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.

W skojarzeniu z deksametazonem leczenie dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej jeden schemat leczenia.

• MDS:

Leczenie pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu MDS niższego ryzyka, związanych z nieprawidłowością cytotęgieniczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.



▼ **REVIMID® Skrócona informacja o leku:** Revlimid: 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg i 25 mg, kapsułki twarde. Przed przepisaniem produktu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). **Skład jakościowy i ilościowy:** Kapsułki zawierają odpowiednio 2,5, 5, 7,5, 10, 15, 20 lub 25 mg lenalidomidu. **Wskazania do stosowania:** Szpiczak mnogi, 1. leczenie dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu; 2. w skojarzeniu z deksametazonem leczenie dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej jeden schemat leczenia. **Zespoły mielodysplastyczne:** leczenie pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytotęgieniczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych. **Nieworopoznany szpiczak mnogi:** 1. Lenalidomid: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach w skojarzeniu z deksametazonem. Szczegółowa informacja nt. dawkowania lenalidomidu i deksametazonu w ChPL. Pacjenci mogą kontynuować leczenie lenalidomidem i deksametazonem do progresji choroby lub nietolerancji. 2. Lenalidomid: 10 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach w skojarzeniu z melfalanem i prednizolonem. Po 9. cyklu lub wcześniejszym zakończeniu terapii skojarzonej pacjenci leczeni są lenalidomidem w monoterapii, w dawce 10 mg doustnie w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach do progresji choroby. Szczegółowa informacja nt. dawkowania lenalidomidu, melfalanu i prednizonu w ChPL. **Szpiczak mnogi u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia:** Lenalidomid: 25 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach w skojarzeniu z deksametazonem. Szczegółowa informacja nt. dawkowania lenalidomidu i deksametazonu w ChPL. **Zespoły mielodysplastyczne:** Lenalidomid: 10 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach. **Dość i modyfikacja:** Nie stosować w wieku od 10 do 19 lat. **Pacjenci w podwyższonym ryzyku:** Zachować ostrożność podczas doboru dawki i kontrolować czynność nerek. Pacjentów z noworopoznanym szpiczakiem mnogim w wieku >75 lat, dokładnie zbadać przed decyzją o wdrożeniu leczenia. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:** Revlimid jest wydany głównie przez nerki; zachować ostrożność podczas doboru dawki i kontrolować czynność nerek. Szczegółowa informacja nt. dostosowywania dawki w ChPL. **Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; kobiety ciężarne; kobiety mogące zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki Programu Zapobiegania Ciąży. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ostrzeżenia dotyczące ciąży: Revlimid ma budowę zbliżoną do talidomidu, który powoduje ciężkie, zaprzagające życiu wady wrodzone. W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działań teratogennych u ludzi. Wszystkie pacjentki, a także pacjenci, których partnerki mogą zajść w ciążę, muszą spełniać warunki Programu Zapobiegania Ciąży. Nie zaleca się wewnątrzmacicznych wkładów uniemożliwiających ciążę, szczególnie u pacjentek z neutropenią lub trombocytopenią (ryzyko zakażenia w trakcie ich stosowania). Utraty krwi menstruacyjnej oraz dwukrotności dawki doustnych środków antykoncepcyjnych, w czasie leczenia i przez 4-6 tygodni po jego zakończeniu (ryzyko zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej). Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych. Rozważyć profilaktyczne podanie antybiotyków u pacjentów z wstępnymi i systemowymi wewnątrzmacicznymi (szczególnie u pacjentek z neutropenią). Przez okres leczenia, podczas przerw w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, pacjenci pod mikroskopijny musz używać prezerwatyw, ich partnerka może zajść w ciążę, a nie stosuje antykoncepcji. Podczas leczenia oraz przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia pacjent nie może oddawać krwi. **Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Zważ miejsce sprzedaży. Pacjentów z czynnikami ryzyka dokładnie obserwować i minimalizować ryzyko. **Epizody choroby zakrzepowo-zatorowej i złe łątki:** Dokładnie obserwować pacjentów pod kątem objawów, szczególnie pacjentów z czynnikami ryzyka zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej) oraz choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (zawału mięśnia sercowego oraz epizodów naczyniowo-mózgowych) oraz minimalizować ryzyko. Poinformować pacjentów, aby zgłaszali się do lekarza, jeśli zaobserwują: nierzeczyść, ból i tkliwość pierśsiowej, obrzęk nóg lub ramion. Ostrożnie stosować hormonalną terapię zastępczą, czynnik wpływający na erytropoiezę oraz inne leki mogące zwiększać ryzyko zakrzepicy. Przy Hb<12 g/dl zakończyć leczenie czynnikami wpływającymi na erytropoiezę. Stosować profilaktyczne leki przeciwzakrzepowe, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka zakrzepicy. Jeśli występują epizody choroby zakrzepowo-zatorowej przetrwać leczenie i rozpocząć standardową terapię przeciwzakrzepową, po ustabilizowaniu się stanu, po ocenie ryzyka i korzyści, można ponownie podać leczenie lenalidomidem w pierwotnej dawce, stosując jednocześnie terapię przeciwzakrzepową. **Neutropenia i trombocytopenia:** Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłoszenia objawów składowych zwrócenia uwagi na krwawienia i wybroczyny. Konieczne może być zmniejszenie dawki leku (patrz informacja w ChPL), a w przypadku neutropenii zastosowanie czynników wzrostu. Oznaczyć morfologię krwi, obejmującą: liczbę krwinek białych z rozmazem, liczbę płytek krwi, stężenie Hb i hematokrit, przed rozpoczęciem leczenia, co tydzień przez pierwsze 8 tygodni, a następnie raz w miesiącu. Zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu innych leków miedosupresyjnych lub mogących wywołać krwawienie. **Zakażenia z neutropenią lub bez neutropenii:** Należy pouczyć pacjentów o konieczności szybkiego skontaktowania się z lekarzem w przypadku pierwszych objawów zakażenia (kaszel, gorączka, ból). Ścisłe monitorować pacjentów ze zmianami w naczyniach. **Zaburzenia czynności nerek:** Kontrolować czynność nerek i starannie dobrać dawkę, ze względu na ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych oraz hepatotoksyczności. **Zaburzenia wątroby:** Monitorować czynność wątroby, szczególnie u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie, lub przy jednoczesnym stosowaniu z produktami leczniczymi, które zaburzają czynność wątroby. Pacjentów z noworopoznanym szpiczakiem mnogim szczególnie obserwować pod kątem tolerancji lenalidomidu w terapii skojarzonej, z uwzględnieniem objawów, szpiczaka III stopnia zaważenia, sprawności w skali ECOG <2 lub kierunku kreatyniny <60 ml/min. **Czynność tarczycy:** Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się określenie poziomu współzależnych chorób mających wpływ na czynność tarczycy. Kontrolować czynność tarczycy na początku i podczas leczenia. **Zespół lity guza:** Kontrolować pacjentów z dużym guzem i podczas odpowiedniej środki ostrożności. **Reakcje alergiczne:** Dokładnie obserwować

pacjentów, u których uprzednio występowały reakcje alergiczne w trakcie leczenia talidomidem. **Ciepłe reakcje skórne:** W przypadku wystąpienia duszności lub pęcherzowej wysypki, lub podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) lub toksycznej rozpryżonej martwicy naskórki (TEN), zakończyć stosowanie lenalidomidu, a po ustąpieniu objawów nie wznowiać. W przypadku wystąpienia innych form reakcji skórnej, zależnie od stopnia ich ciężkości, rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia. Nie stosować lenalidomidu, jeśli w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem. **Zacma:** Regularnie kontrolować wzrok. **Drugie pierwotne nowotwory:** Przed rozpoczęciem terapii w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po leczeniu z wykorzystaniem dużych dawek melfalanu i autologycznym przeszczepie komórek macierzystych należy uwzględnić ryzyko wystąpienia hematologicznego drugiego pierwotnego nowotworu. Przed oraz w trakcie leczenia dokładnie badać pacjentów, czy występują u nich drugie pierwotne nowotwory oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami. **Progresja do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku:** Stosunek korzyści do ryzyka u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z delecją 5q oraz złożonymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi jest nieznany. Mutacja genu TP53 zwiększa ryzyko progresji do ostrej białaczki szpikowej. **Właściwości łątkowe:** Nie stosować u pacjentów z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Nieworopoznane kapsułki:** Poinformować pacjentów, by nie przekazywali leku innej osobie, a po zakończeniu leczenia zwrócili wszystkie niewykorzystane kapsułki do apteki. **Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji:** Ostrożnie stosować czynnik erytropoetyczny i leki zwiększające ryzyko zakrzepicy, oraz ściśle kontrolować stężenia warfaryny i digoksyny. Ścisłe kontrolować działania niepożądane przy jednoczesnym stosowaniu ze statynami. Deksametazon może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych. **Ciąża i laktacja:** Nie stosować leku u kobiet ciężarnych. Podczas leczenia przerwać karmienie piersią. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu:** Zgłaszano zmęczenie, zawroty głowy, senność i niewyraźne widzenie, więc zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. **Przedawkowanie:** Zaleca się leczenie wspomagające. **Działania niepożądane:** Zapalenie płuc; zakażenia górnych dróg oddechowych; zakażenia bakteryjne; wirusowe i grzybicze (włącznie oportunistyczne); zapalenie jamy nosowo-gardłowej; zapalenie gardła; zapalenie oskrzeli; posocznica; zapalenie zatok; rak podstawanekowory; rak płaskonabłonkowy; ostro białaczka szpikowa; zespół mielodysplastyczny; rak płaskonabłonkowy skóry; ostro białaczka limfoblastyczna z komórką T; zespół rozpady guza; neutropenia; trombocytopenia; niedokrwistość; zaburzenia krwotoczne; leukopenia; gorączka; neutropeniczka; pancytopenia; hemoliza; autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna; niedokrwistość hemolityczna; nadciśnienie; koagulopatia; reakcja nadwrażliwości; niedokrwistość tarczycy; nadczynność tarczycy; hipokalcemia; hiperkalcemia; hipokalcemia; obrzęki; anoreksja; zmniejszenie masy; hipomagnezemia; hipertykemia; odwodnienie; cukrzyca; hipofosfatemia; hiponatremia; drażnienie mocznika; zmniejszone krążenie; przesłonięcie jelazem; depresja; bezsenność; utrata popędu płciowego; zmiany nastroju; neuropatie obwodowe (z włączeniem neuropatii ruchowej); zapalenie skóry; zapalenie jamy ustnej; guzki warg; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca; epizody zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej; guzliny zakrzepicy zyl głębokich i zatorowości płucnej; niedociśnienie; nadciśnienie; zapalenie naczyń; niedokrwienie; niedokrwienie obwodowe; wewnątrzkrążeniowe; zakrzepowe zapalenie zatok zylnych czaszki; duszność; zaburzenia smaku; ból głowy; ataksja; zaburzenia równowagi; objawy mózgowo-naczyniowe; zawroty głowy; omdlenia; krwotok wewnątrzkrążeniowy; zmęczenie; nadciśnienie; udar niedokrwieny; parastezje; zacma; niewyraźne widzenie; zmniejszona ostrość widzenia; ślepota; chłupawa (włącznie niedowidzenie); suchość ust; migotanie przedsionków; bradykardia; zaburzenia rytmu; wydłużenie odstępu QT; trzęsienie przedsińców; dodatkowe kłopoty sercowe; wada mięśnia sercowego (włącznie ostre przypadki); zastoinowa niewydolność serca; tachykardia; niewydolność serca; choroba niedokrwienna serca

Odkryj, co można osiągnąć z lekiem Imbruvica®

imbruvica®
(ibrutinib) capsules

Imbruvica® (ibrutinib) – lek doustny wskazany do leczenia:

- dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka,
- w monoterapii dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową oraz dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię,
- dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, w których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.

PHPL/IBR/0316/0005a

IMBRUVICA® (ibrutinib), 140 mg kapsułki twarde. **Skład i postać farmaceutyczna:** Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg ibrutinibu. Kapsułka twarda (kapsułka). Biała nieprzezroczysta, kapsułka twarda, o długości 22 mm, z czarnym nadrukiem "ibr 140 mg". **Wskazania:** Produkt IMBRUVICA® jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL). Produkt IMBRUVICA® w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL). Produkt IMBRUVICA® jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Produkt IMBRUVICA® jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, w których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. **Dawkowanie:** Leczenie tym produktem powinno być rozpoczęte i kontrolowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. **Chłoniak z komórek płaszczka:** Zalecana dawka w leczeniu MCL to 560 mg (cztery kapsułki) raz na dobę. **Przewlekła białaczka limfocytowa i makroglobulinemia Waldenströma (WM):** Zalecana dawka w leczeniu CLL i WM to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. **Dośćgłos: waga ciała:** Umiarowanie i silne inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na ibrutinib. Należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA® do 140 mg raz na dobę (jedną kapsułkę) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4. Należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA® do 140 mg raz na dobę (jedną kapsułkę) lub wystrzemić podawanie na okres 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4. Należy przerwać stosowanie produktu IMBRUVICA® w razie wystąpienia jakiegokolwiek nowych lub nasilenia do stopnia 3. toksyczności niehematologicznych, neutropenii stopnia 3, lub zwiększonej zakażeń lub gorączki, lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1, lub ustąpią, można wznowić leczenie produktem IMBRUVICA® w dawce początkowej. W razie ponownego wystąpienia toksyczności, należy zmniejszyć dawkę raz na dobę o jedną kapsułkę (140 mg). W razie potrzeby można rozważyć kolejne zmniejszenie dawki o 140 mg. Jeśli toksyczności utrzymują się lub nawracają po dwóch zmniejszeniach dawki, należy odstawić ten produkt leczniczy. **Pomocnicza dawka:** W razie pominięcia przyjęcia dawki w odpowiednim czasie, należy przyjąć ją niezwłocznie tego samego dnia i kontynuować przyjmowanie następnego dnia według dotychczasowego schematu. Nie należy przyjmować dodatkowych kapsulek w celu uzupełnienia pominiętej dawki. **Szczególne grupy:** **Osoby w podeszłym wieku:** Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (o 65 lat). **Zaburzenia czynności nerek:** Nie przeprowadzono szczególnych badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniach klinicznych produktu IMBRUVICA® leczono pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min). Należy utrzymywać nadzwanie i okresowo monitorować: stężenie kreatyniny w surowicy. Produkt IMBRUVICA® można podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) tylko gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności. Brak danych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych. **Zaburzenia czynności wątroby:** Ibrutinib jest metabolizowany w wątrobie. W badaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dane wykazały zwiększenie ekspozycji na ibrutinib. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh), zalecana dawka jest 280 mg na dobę (dwie kapsułki). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), zalecana dawka jest 140 mg na dobę (jedna kapsułka). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu IMBRUVICA® i w razie potrzeby zastosować się do wytycznych modyfikacji dawki. Nie zaleca się podawania produktu IMBRUVICA® pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh). **Ciepłota choroby serca:** Do badań klinicznych produktu IMBRUVICA® nie włączano pacjentów z ciężką chorobą krążenia krwi. Dzieci i młodzieży: Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu IMBRUVICA® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Sposób podawania: Produkt IMBRUVICA® należy podawać doustnie raz na dobę popijając szklanką wody o tej samej porze dnia. Kapsułki należy połknąć w całości popijając wodą i nie należy ich otwierać, łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu IMBRUVICA® razem z sokiem grejpfrutowym lub gorzkimi pomarańczami. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stosowanie preparatów zawierających ziele diuretyczne zwiększającego jest przeciwwskazaniem u pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA®. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** **Zdarzenia związane z krwawieniem:** Zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA®, zarówno z matoptykowskością jak i bez matoptykowskością. Objawiały one niewielkie zżerania krwotoczne takie jak: usz, krwawienie z nosa i wybroczyny i duże zdarzenia krwotoczne, niektóre ze skutkiem śmiertelnym, obejmujące krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok węzłowooskrzelowy, krwotoczność. Pacjenci wymagający zastosowania warfaryny lub innych antagonyzów witamin K byli wykluczani z uczestnictwa w badaniach faz 1 i 2 produktu IMBRUVICA®. Nie należy stosować warfaryny ani innych antagonyzów witamin K jednocześnie z produktem IMBRUVICA®. Należy unikać stosowania suplementów takich jak olej rybi i witamina E. Stosowanie produktu IMBRUVICA® u pacjentów wymagających innych leków przeciwzakrzepowych lub produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi może zwiększać ryzyko krwawienia i należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania terapii przeciwzakrzepowej. Nie badano pacjentów z wzrozoną skłonnością krwotoczną. Należy wystrzemić stosowanie produktu IMBRUVICA® przez co najmniej 3 dni przed i po zabiegu chirurgicznym w zależności od rodzaju zabiegu i ryzyka krwawienia. **Leukostaza:** Stwierdzono kilka przypadków leukostazy u pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA®. Duża liczba krwinek limfocytów (> 400 000/l) może powodować zwiększone ryzyko. Należy obserwować: czasowe wstrzymanie podawania produktu IMBRUVICA®. Należy dokładnie obserwować pacjentów. W razie potrzeby zastosować: leczenie wspomagające obejmujące nawodnienie i (lub) leczenie cytoredukcyjne. **Zakażenia:** U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA® stwierdzano zakażenia (w tym posocznice, posocznice neurogeniczne, zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze). Niektóre z tych zakażeń skutkowały hospitalizacją i śmiercią. U większości pacjentów z zakażeniami prowadzącymi do zgonu stwierdzono neutropenię. Należy obserwować: pacjentów czy nie występuje gorączka, neutropenia i zakażenia i w razie potrzeby wydotyć: odpowiednie leczenie przeciwnieinfekcyjne. **Cytopenie:** U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA® stwierdzano zakażenia z leczeniem cytopenie stopnia 3, lub 4, (neutropenia, matoptykowskość i niedokrwistość). Należy badać morfologię krwi raz w miesiącu. **Migotanie/zrępanie przedsionków:** U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA® stwierdzano migotanie przedsionków i zrępanie przedsionków, szczególnie u pacjentów z sercowymi czynnikami ryzyka, ostrymi zakażeniami i migotaniem przedsionków w wywiadzie. Należy okresowo badać wszystkich pacjentów w celu wykrycia migotania przedsionków. Pacjentów, u których wystąpił objaw niemierności lub duszności po raz pierwszy należy zdiagnozować klinicznie i w razie potrzeby wykonać elektrokardiogram (EKG). U pacjentów z wcześniej występującym migotaniem przedsionków wymagającym leczenia przeciwzakrzepowego, należy rozważyć alternatywne leczenie do produktu IMBRUVICA®. U pacjentów, u których wystąpił migotanie przedsionków podczas terapii produktem IMBRUVICA®, należy dokonać szczególnej oceny ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów z wysokim ryzykiem oraz gdy nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia do produktu IMBRUVICA®, należy rozważyć dodatkowe kontrolowanie leczenia przeciwzakrzepowego. **Zespół rozpadu guza:** Podczas leczenia produktem IMBRUVICA® stwierdzano występowanie zespołu rozpadu guza. Pacjentom z dużym obciążeniem nowotworu przed leczeniem zagraża wystąpienie zespołu rozpadu guza. Należy dokładnie obserwować pacjentów i stosować odpowiednie środki ostrożności. **Rak skóry niebędący czerniakiem:** Rak skóry niebędący czerniakiem występuje częściej u pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA® niż u pacjentów otrzymujących komparatory w zbiorczych porównaniach randomizowanych badaniach faz 3. Należy obserwować: pacjentów w celu wykrycia raka skóry niebędącego czerniakiem. **Wzrost na odśwież QTc:** W badaniu faz 2, oceny EKG wykazały, że produkt IMBRUVICA® wywoływał łagodne skrócenie odstępu QTc (średnio 5 ms). Chociaż mechanizm tego odświeżenia i wpływ na bezpieczeństwo nie są znane, należy monitorować: pacjentów pod kątem przedłużenia odstępu QTc. **Interakcje lekowe:** Jednocześnie stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 z produktem IMBRUVICA® może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na ibrutinib a tym samym zwiększyć ryzyko wystąpienia toksyczności. Jednakże, jednocześnie stosowanie induktorów CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na ibrutinib a tym samym do braku skuteczności leczenia. Należy unikać, jeśli tylko to możliwe jednoczesnego stosowania produktu IMBRUVICA® z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami lub silnymi induktorami induktorami CYP3A4. W przypadku konieczności stosowania induktora CYP3A4, należy uważnie monitorować: pacjentów w celu wykrycia utraty skuteczności produktu IMBRUVICA®. **Kobiety w wieku rozrodczym:** Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoką skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania produktu IMBRUVICA®. **Działania niepożądane. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 565 pacjentów przyjmujących produkt IMBRUVICA® w trzech badaniach klinicznych z fazą I dwóch randomizowanych badaniach z fazą oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pacjenci leczeni na MCL w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA® w dawce 560 mg raz na dobę (cztery kapsułki) lub WM w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA® w dawce 420 mg raz na dobę (trzy kapsułki). Wskaźniki bezpieczeństwa i skuteczności w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA® w dawce 560 mg raz na dobę (cztery kapsułki) lub WM w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA® w dawce 420 mg raz na dobę (trzy kapsułki). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 20%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, krwotoki, sińskie, wysypka, i nudności. Najczęściej działaniami niepożądanymi stopnia 3/4, (≥ 5%) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombotycytopenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia



Aktualności

Doniesienia z najważniejszych konferencji europejskich i światowych
Komentarze do artykułów zamieszczonych w znaczących czasopismach hematologicznych
Wywiady z ekspertami



Relacje cyfrowe

Multimedialne relacje z wykładów, zjazdów i konferencji naukowych
Ponad 1200 wykładów i prezentacji



Kalendarz

Informacje o nadchodzących konferencjach, zjazdach i warsztatach naukowych



Programy edukacyjne

Programy edukacyjne z możliwością przyznania punktów edukacyjnych, akredytowane przez PTHiT



Niezbędnik hematologa

Interaktywne narzędzia pomagające w codziennej praktyce lekarskiej min: schematy chemioterapii, baza leków refundowanych, programy lekowe oraz charakterystyki produktów leczniczych

PRZEKAŻ 1% PODATKU FUNDACJI CENTRUM LECZENIA SZPICZAKA



FUNDACJA MA STATUS ORGANIZACJI POŻYTKU PUBLICZNEGO KRS: 0000317005

Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka została założona w 2008 roku w Krakowie i od początku istnienia posiada status organizacji pożytku publicznego. Fundacja bardzo ściśle współpracuje z Katedrą Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum oraz Polską Grupą Szpiczakową PTHiT.

W ciągu ostatnich kilkunastu lat zarejestrowano w szpiczaku plazmocytowym jedenaście nowych leków na świecie. Dzięki działaniom Fundacji wiele z nich jest aktualnie dostępnych w Polsce. Pomysłodawcą stworzenia Centrum Leczenia Szpiczaka jest dr med. Artur Jurchyszyn, prezes Zarządu Fundacji i adiunkt w Katedrze Hematologii UJ CM. Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka aktywnie wspiera chorych, pomaga w zdobyciu nowoczesnych leków, wspomaga w zakupie sprzętu medycznego Szpital Uniwersytecki w Krakowie. Fundacja organizuje cyklicznie spotkania naukowe oraz konferencje międzynarodowe dla lekarzy i pacjentów oraz działań w sferze promocji i ochrony zdrowia. Fundacja od 8 lat prowadzi stronę internetową www.szpiczak.org, gdzie są zawarte aktualne dane na temat diagnostyki i terapii szpiczaka. Fundacja wydała pięć tomów monografii: *Szpiczak mnogi – kompleksowa diagnostyka i terapia*, *Szpiczak mnogi – wybrane zagadnienia*, *Szpiczak mnogi – przypadki kliniczne*, *Szpiczak mnogi – poradnik dla pacjentów*, *Kuchnia i medycyna XXI wieku – żywienie w przebiegu nowotworów* pod redakcją A. Jurchyszyna i A.B. Skotnickiego. Współautorami są wybitni specjaliści z różnych ośrodków klinicznych z kraju i zagranicy.

Na zaproszenie Fundacji z wykładami przybyli do Krakowa m. in.: prof. Robert Kyle, prof. Pieter Sonneveld, prof. Paul Richardson, prof. David H. Vesole, prof. Ruben Niesvizky, prof. Giampaolo Merlini, prof. Enrique Ocio, prof. Evangelos Terpos, prof. Xavier Leleu, prof. Shaji Kumar, prof. Jerzy Hołowiecki, prof. Roman Hajek, prof. Zbigniew Janeczko, prof. Krzysztof J. Filipiak, prof. Jan Maciej Zaucha, ks. dr Jacek Prusak, dr Jacek Czepiel, prof. Barbara Pieńkowska-Grela, prof. Marcin Majka, prof. Krzysztof Krzemieniecki, dr Alex Legg, dr Bogdan Małkowski, doc. Robert Chrzan, dr Grzegorz Rymkiewicz, dr Grzegorz Charliński, dr Paweł Grzesiowski, prof. Morie A. Gertz, prof. Ashraf Badros, prof. Tomasz Klupa, doc. Ryszard Czepko, prof. Anetta Undas, dr Krystyna Gałązka, dr Krzysztof Małecki, prof. Steven Treon, prof. Jens Hillengass, prof. Irene Ghobrial, prof. Ashutosh Wechalekar, prof. Robert Orlowski, prof. Heinz Ludwig, prof. Jo Caers oraz inni.

Stworzenie interdyscyplinarnego Centrum Leczenia Szpiczaka, Amyloidozy i innych Dyskrazji Plazmocytowych już niedługo może być faktem, a jest uzależnione od wsparcia ludzi dobrej woli i wielkiego serca. Fundacja wspiera każde działania prowadzące do optymalizacji terapii chorych na szpiczaka oraz dąży do osiągnięcia jak najlepszych wyników leczenia w Polsce.

Zarząd Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka

WWW.SZPICZAK.ORG

DONATE **1%** OF YOUR INCOME TAX TO THE MYELOMA TREATMENT FOUNDATION



THE FOUNDATION IS A REGISTERED CHARITY KRS: 0000317005

Myeloma Treatment Foundation was established in Cracow in 2008. Its activity is focused on helping individuals in need and organizing training meetings for clinicians, patients and people interested in modern diagnosis and treatment of multiple myeloma. In 2009, the Foundation was granted the status of a public benefit organization. It funds medical equipment, laboratory reagents, supports patients, helps in the acquisition of state-of-the-art medications, awards scholarships for youth and students. The Foundation also works in the field of health promotion and protection.

In the last five years, the Foundation published four-volume monograph: *Multiple myeloma – a comprehensive diagnosis and therapy*, *Multiple myeloma – selected issues*, *Multiple myeloma – case examples* and *Multiple myeloma – a guide for patients*, edited by A. Jurczyszyn and A.B. Skotnicki. The co-authors of these publications are outstanding specialists from various clinical centers in Poland and abroad. In 2015, the Foundation published *Cooking and Medicine in 21st Century* – a guide to nutrition in the cancer.

The establishment of Center for Myeloma, Amyloidosis, and other Plasma Cell Dyscrasias Treatment may soon become a reality, but it depends on further help and support from people of good will and with big hearts. Goals and plans of the Foundation have been supported by: prof. Robert Kyle, prof. Pieter Sonneveld, prof. Paul Richardson, prof. David H. Vesole, prof. Ruben Niesvizky, prof. Giampaolo Merlini, prof. Enrique Ocio, prof. Evangelos Terpos, prof. Xavier Leleu, prof. Shaji Kumar, prof. Jerzy Hołowicki, prof. Roman Hajek, prof. Zbigniew Janeczko, prof. Krzysztof J. Filipiak, prof. Jan Maciej Zaucha, ks. Dr. Jacek Prusak, dr. Jacek Czepiel, prof. Barbara Pieńkowska-Grela, prof. Marcin Majka, prof. Krzysztof Krzemieniecki, dr. Alex Legg, dr. Bogdan Małkowski, doc. Robert Chrzan, dr. Grzegorz Rymkiewicz, dr. Grzegorz Charliński, dr. Paweł Grzesiowski, prof. Morie A. Gertz, prof. Ashraf Badros, prof. Tomasz Klupa, doc. Ryszard Czepko, prof. Anetta Undas, dr. Krystyna Gałązka, dr. Krzysztof Małecki, prof. Steven Treon, prof. Jens Hillengass, prof. Irene Ghobrial, prof. Ashutosh Wechalekar, prof. Robert Orlowski, prof. Heinz Ludwig, prof. Jo Caers and others. You are welcome to actively participate in future initiatives of the Foundation. Any help will be greatly appreciated and will take us closer to the most important goal of conducting optimal therapy and achieving excellent therapeutic outcomes in Poland.

Board of The Myeloma Treatment Center in Cracow

WWW.SZPICZAK.ORG

